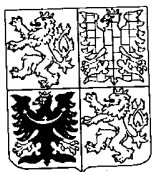


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.05.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 04.06.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/087963

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.05.2001
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: PCT/IB99/00797

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/62890

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4451

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 275/03

C 07 D 417/12

C 07 D 487/08

C 07 C 327/58

A 61 K 31/425

A 61 P 35/00

/(C 07 D 487/08, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Larson Eric Robert, Mystic, CT, US;

Noe Mark Carl, Mystic, CT, US;

Gant Thomas George, Niantic, CT, US;

(74) Zástupce:

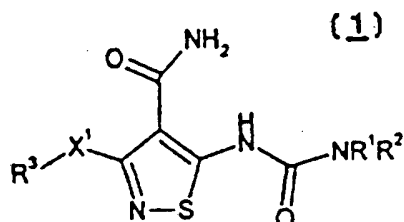
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Isothiazolové deriváty vhodné jako
protinádorové prostředky**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce 1 a jejich farmaceuticky přijatelné sole, proléčiva a solváty, kde ve vzorci 1 X^1 , R^1 , R^2 a R^3 mají specifický význam. Řešení se dále týká farmaceutických kompozic obsahujících výše uvedené sloučeniny a způsobů léčby hyperproliferativních chorob podáváním sloučenin vzorce 1.



CZ 2000 - 4451 A3

Isothiazolové deriváty vhodné jako protinádorové prostředky

Oblast techniky

Vynález se týká nových isothiazolových derivátů vhodných pro léčbu hyperproliferativních chorob jako jsou zhoubné nádory savců. Vynález se rovněž týká způsobu použití těchto sloučenin při léčbě hyperproliferativních chorob savců, zejména lidí, a farmaceutických kompozic obsahujících uvedené sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

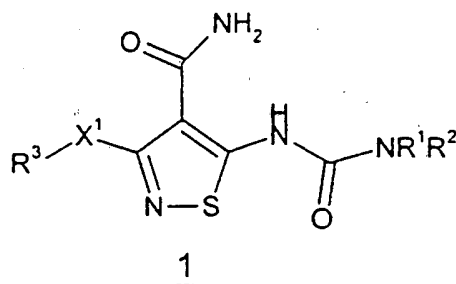
Je známo, že buňka se může změnit na nádorovou buňku transformací podílu její DNA na onkogen (tj. na gen který při aktivaci vede k tvorbě maligních tumorových buněk). Mnoho onkogenů kóduje aberantní proteintyrosinkinasy, které mohou vyvolat transformaci buňky. Alternativně může nadměrná exprese normální protoonkogenní tyrosinkinasy mít za následek proliferativní choroby, v některých případech v maligním fenotypu. Bylo prokázáno, že v mnoha lidských zhoubných nádorech jako jsou nádory mozku, plic, dlaždicobuněčný karcinom, měchýře, zažívacího ústrojí, prsu, hlavy a krku, jícnu, a gynekologické nádory a nádory štítné žlázy může docházet u určitých tyrosinkinas k jejich mutaci nebo k jejich nadměrné expresi. Dále, nadměrná exprese ligandu receptoru tyrosinkinasy může vést ke zvýšení aktivačního stavu receptoru, který má za následek proliferaci tumorových buněk nebo endotheliálních buněk. Předpokládá se proto, že inhibitory receptoru tyrosinkinas, jakými jsou sloučeniny podle vynálezu, jsou vhodné jako selektivní inhibitory růstu nádorových buněk u savců.

Je známe, že polypeptidové růstové faktory, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) mající vysokou afinitu k receptoru obsahujícímu doménu s inzertem lidské kinasy (KDR) nebo k receptoru myši fetální jaterní kinasy 1 (FLK-1) mají souvislost s proliferací endoteliálních buněk a zejména s vaskulogenezí a angiogenezí. Viz PCT mezinárodní publikovaná přihláška č.WO 95/21613 (zveřejněná 17.srpna 1995). Prostředky, jakými jsou prostředky podle vynálezu, které jsou schopné vázat se na KDF/FLK-1 receptor nebo jej modulovat, lze použít k léčbě chorob při kterých dochází k vaskulogenezi nebo k angiogenezi jako je diabetes, diabetická retinopatie, hemangiom, gliom, melanom, Kaposiho sarkom a zhoubné nádory vaječníků, plic, pankreatu, prostaty, tlustého střeva a epidermoidní karcinom.

V U.S.patentech č.4,059,433 a č.4,057,416 jsou uvedené isothiazolové deriváty vhodné jako herbicidy, kde oba patenty jsou udělené FMC Corporation.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce 1



a jejich farmaceuticky přijatelných solí, proléčiv a solvatů, kde v uvedeném vzorci:

X¹ znamená O nebo S;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, $-C(O)(C_1-C_{10}alkyl)$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CH_2)_t(4-10členný\ heterocyklus)$, $-C(O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CH_2)_t(5-10členný\ heterocyklus)$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou přímo vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^1 mohou být případně kondenzované na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); skupiny $-(CH_2)_t-$ ve výše uvedených skupinách R^1 mohou obsahovat dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5; a výše uvedené skupiny R^1 s výjimkou H, mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 ;

R^2 znamená skupinu mající význam uvedený pro R^1 , $-SO_2(CH_2)_t(C_5-C_{10}aryl)$, $SO_2(CH_2)_t(5-10členný\ heterocyklus)$, a OR^5 , kde t znamená číslo v rozmezí 0 až 5, kde $-(CH_2)_t-$ skupiny ve výše uvedených R^2 skupinách případně obsahují dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5, a výše uvedené skupiny R^2 mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 ;

nebo R^1 a R^2 mohou společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit 4-10členný nasycený monocyklický nebo polycyklický kruh, nebo 5-10členný heteroarylový kruh, kde uvedené nasycené nebo heteroarylové kruhy případně obsahují kromě atomu dusíku ke kterému jsou skupiny R^1 a R^2 připojené 1 nebo 2 kruhové heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující O,

S a $-N(R^6)-$, kde uvedená skupina $-N(R^6)-$ případně znamená $=N-$ nebo $-N=$ v případě kde skupiny R^1 a R^2 společně tvoří uvedenou heteroarylovou skupinu, a kde uvedený nasycený kruh může být částečně nenasycený a v tom případě obsahuje 1 nebo 2 dvojné vazby uhlík-uhlík a uvedené nasycené kruhy a heteroarylové kruhy včetně R^6 skupin uvedené skupiny $N(R^6)-$ jsou případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 .

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkinyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^3 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); skupiny $-(CH_2)_t-$ ve výše uvedených skupinách R^3 mohou případně obsahovat dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5; a výše uvedené skupiny R^3 mohou být případně substituované 1 až 5 skupinami R^4 ;

každý substituent R^4 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkinyl, halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-OR^5-$, $-C(O)R^5-$, $-C(O)OR^5-$, $-NR^6C(O)OR^5-$, $-OC(O)R^5-$, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_jR^7$, kde j znamená číslo od 0 do 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, a $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená

číslo od 1 do 5 a t znamená číslo od 0 do 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^4 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); alkylové, arylové a heterocyklické skupiny výše uvedených skupin R^4 mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená číslo od 1 do 5, $-OR^5$ a substituenty uvedené pro význam skupiny R^5 ;

každý substituent R^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^5 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; a výše uvedené skupiny R^5 s výjimkou H, mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, a C_1-C_6 alkoxy; a

každý substituent R^6 a R^7 nezávisle znamená vodík nebo C_1 - C_6 alkylovou skupinu;

s výhradou, že uvedená sloučenina obecného vzorce **1** není 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-ethoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-ethoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-propoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(methylthio)-5-isothiazolyl)-močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(ethylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-(ethylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(propylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-(propylthio)-5-isothiazolyl)močovina, nebo 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(isopropylthio)-5-isothiazolyl)močovina.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce **1**, ve kterých R^2 znamená H a R^1 znamená C_1 - C_{10} alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující $-NR^5R^6$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, a $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo od 0 do 5. Výhodné specifické skupiny R^1 zahrnují propyl, butyl, pentyl a hexyl případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující dimethylamino, hydroxy, pyrrolidinyl, morfolino, a ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino.

Další výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce **1**, ve kterých R^2 znamená H a R^1 znamená $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo od 0 do 5; uvedená heterocyklická skupina je případně kondenzovaná na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; kde uvedená skupina R^1 , zahrnující kondenzované podíly skupiny R^1 , může být případně substituovaná 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými

ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, hydroxy a hydroxymethyl. Specifické, výhodné heterocyklické skupiny uvedené skupiny R^1 zahrnují morfolino, pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, piperidinyl a 2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl. Variabilní index t v uvedených skupinách R^1 znamená číslo 2 až 5, a uvedené heterocyklické skupiny mohou být případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxymethyl a methyl.

Další výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce 1, ve kterých R^3 znamená $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, kde t znamená číslo od 1 do 3, a uvedená skupina R^3 je případně substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 . Specifické, výhodné skupiny R^3 zahrnují benzylovou skupinu případně substituovanou 1 až 4 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen a C_1 - C_4 alkyl. Ještě konkrétnější výhodné skupiny R^1 zahrnují benzylovou skupinu substituovanou 1 až 4 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující methyl, fluor, chlor a brom.

Ve specifických provedeních vynález zahrnuje následující sloučeniny:

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-
-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[(1-methyl-
-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-
-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-{4-[4-(2-hydroxy-
-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-
-pyrrolidin-1-yl)-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-
-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-
-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-
-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

mesylatová sůl 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-
-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-(ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

hydrochloridová sůl 3-(4-bromo-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[2-1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazole-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-(2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-Chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-methylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-amino-propyl)-3-methyl-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-diethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluoro-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
 5-(3-(4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl)-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

a jejich farmaceuticky přijatelné sole a hydraty.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutickou kompozici určenou k léčbě hyperproliferativní choroby savců, která obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce 1 nebo její farmaceuticky přijatelné sole nebo jejího hydratu, a farmaceuticky přijatelný nosič. Podle jednoho provedení vynálezu je uvedena farmaceutická kompozice vhodná pro léčbu zhoubných nádorů, jako nádorů mozku, plic, dlaždicobuněčného karcinomu, měchýře, žaludku, pankreatu, prsu, hlavy, krku, prostaty, ledvin, prostaty, kolorektální oblasti, jícnu, gynekologických nádorů (jako vaječníků) nebo nádorů štítné žlázy. V dalším provedení vynálezu je farmaceutická kompozice určena pro léčbu nezhoubných hyperproliferativních chorob, jako je benigní hyperplazie kůže (například psoriáza) nebo prostaty (například benigní hypertrofie prostaty (BPH)).

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutickou kompozici určenou k léčbě chorob ledvin (včetně proliferativní glomerulonefritidy a chorob ledvin indukovaných diabetem) u savců, kde uvedená kompozice obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutickou kompozici určenou k zabránění implantace blastocytů u savců, kde uvedená kompozice obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny

vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutickou kompozici určenou k léčbě chorob souvisejících s vaskulogenezí u savců, kde uvedená kompozice obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu, a farmaceuticky přijatelný nosič. Podle jednoho provedení vynálezu se kompozice použije pro léčbu choroby ze skupiny zahrnující angiogenezi tumoru, chronickou zánětlivou chorobou jako je revmatoidní artritida, ateroskleróza, kožní choroby jako je psoriáza, ekzém, sklerodermie, diabetes, retinopatie, předčasná retinopatie, makulární degenerace související s věkem, hemangiom, gliom, melanom, Kaposiho sarkom a zhoubný nádor vaječníků, prsu, plic, pankreatu, prostaty, tlustého střeva a epidermoidní karcinom.

Vynález rovněž zahrnuje způsob léčby hyperproliferativní choroby u savců, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1 nebo její farmaceuticky přijatelné sole nebo jejího hydratu danému savci. Podle jednoho provedení vynálezu uvedený způsob zahrnuje léčbu zhoubných nádorů, jako nádorů mozku, dlaždicobuněčného karcinomu, nádoru měchýře, žaludku, pankreatu, prsu, hlavy, krku, jícnu, prostaty, plic, kolorektální oblasti, ledvin, gynekologických nádorů (jako vaječníků) nebo nádorů štítné žlázy. V dalším provedení vynálezu způsob léčby zahrnuje léčbu nezhoubných hyperproliferativních chorob, jako je benigní hyperplazie kůže (například psoriáza) nebo prostaty (například benigní hypertrofie prostaty (BPH)).

Vynález rovněž zahrnuje způsob léčby hyperproliferativní choroby u savců, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu uvedenému savci, společně s protinádorovým prostředkem zvoleným ze skupiny zahrnující inhibitory mitózy, alkylační prostředky, antimetabolity, interkalační antibiotika, inhibitory růstového faktoru, inhibitory buněčného cyklu, enzymy, inhibitory topoisomerasy, modifikátory biologické odezvy, antihormony, a antiandrogeny.

Vynález rovněž zahrnuje způsob léčby pankreatidy a chorob ledvin u savců, zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu danému savci.

Vynález rovněž zahrnuje způsob prevence implantace blastocytů u savců, zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu danému savci.

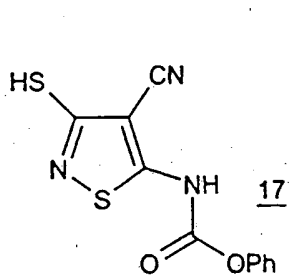
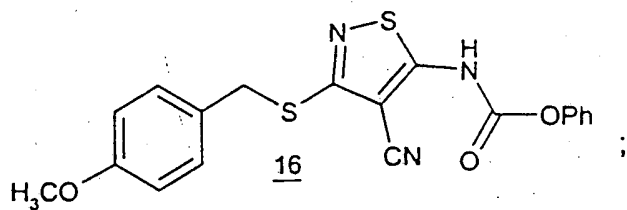
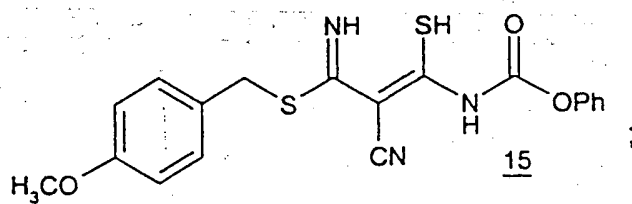
Vynález rovněž zahrnuje způsob léčby chorob souvisejících s vaskulogenezí u savců, zahrnující podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího hydratu danému savci. Podle jednoho provedení vynálezu se uvedený způsob použije pro léčbu choroby ze skupiny zahrnující angiogenezi tumoru, chronickou zánětlivou chorobou jako je revmatoidní artritida, ateroskleróza, kožní choroby jako je psoriáza, ekzém, sklerodermie, diabetes, retinopatie, předčasná retinopatie, makulární degenerace, hemangiom, gliom, melanom, Kaposiho sarkom a zhoubný nádor vaječníků, prsu, plic, pankreatu, prostaty, tlustého střeva a epidermoidní karcinom.

Dále lze sloučeniny podle vynálezu použít u savců jako antikoncepční prostředky.

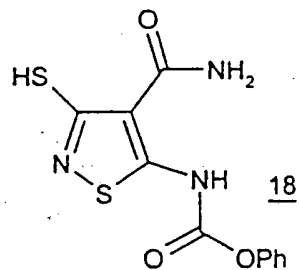
Mezi pacienty, které lze léčit sloučeninami vzorce 1 a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi a hydráty způsobem podle vynálezu patří například pacientů se stanovenou diagnózou choroby zahrnující psoriázu, BPH, zhoubný nádor plic, kostí, pankreatu, kůže, hlavy a krku, kožní nebo nitrooční melanom, dělohy, zhoubný nádor dělohy, vaječníku, rekta nebo anální oblasti, žaludku, tlustého střeva, prsu, gyneakologické tumory (sarkomy dělohy, karcinom vejcovodu, karcinom endometria, karcinom děložního hrdla, karcinom vagíny nebo vulvy), Hodgkinovu chorobu, zhoubný nádor jícnu, tenkého střeva, endokrinního systému (například zhoubný nádor štítné žlázy, příštítného tělíska a nadledvin), sarkomy měkkých tkání, zhoubný nádor močové trubice, penisu, prostaty, chronickou a akutní leukemii, solidní tumory u dětí, lymfocytické lymfomy, zhoubné nádory měchýře, ledvin nebo močovodu (například karcinom renálních buněk, karcinom ledvinné pánvičky), nebo neoplasma centrálního nervového systému (například primární lymfom CNS, tumory spinální osy, gliomy mozku nebo adenomy hypofýzy).

Vynález se také týká meziproductů zahrnujících (2,6-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol, (2,3,6-trifluor-4-methyl-fenyl)-methanol, (4-brom-2,6-difluor-fenyl)-methanol, (4-brom-2,3,6-trifluor-fenyl)-methanol, (4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol, (3-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol, a (4-chlor-2,3,6-trifluor-fenyl)-methanol.

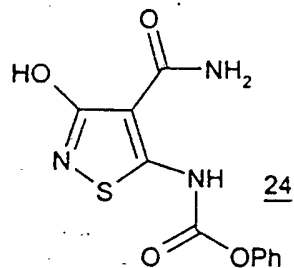
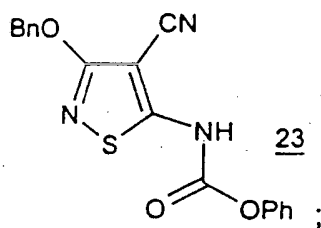
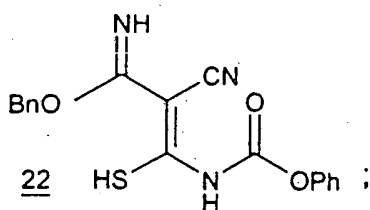
Vynález se rovněž týká meziproductů ze skupiny zahrnující:



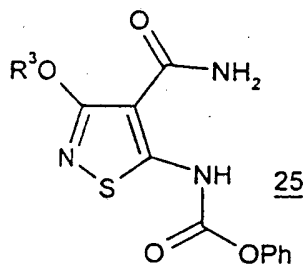
a



Vynález se rovněž týká meziproductů ze skupiny zahrnující:



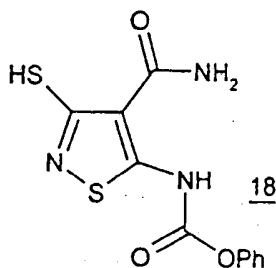
a



kde R³ má výše uvedený význam.

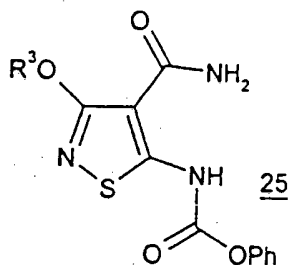
Vynález rovněž zahrnuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1, který zahrnuje buď

a) zpracování sloučeniny vzorce 18



se sloučeninou obecného vzorce R^3-X , kde X znamená halogenovou skupinu a R^3 má význam uvedený výše, a zpracování získané sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený výše; nebo

b) zpracování sloučeniny obecného vzorce 25



kde R^3 má význam uvedený výše, se sloučeninou obecného vzorce R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený výše.

Výraz "halogen" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, fluor, chlor, brom nebo jod. Výhodné haloskupiny jsou fluor, chlor a brom.

Výraz "alkyl" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak, znamená nasycený jednomocný uhlovodíkový radikál

s přímým, cyklickým nebo rozvětveným řetězcem. U cyklických skupin se rozumí, že uvedená cyklická alkylová skupina obsahuje nejméně tři atomy uhlíku.

Výraz "alkenyl" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak, znamená jednomocný uhlovodíkový radikál obsahující nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík a mající přímý, cyklický nebo rozvětvený řetězec tak jak je uvedeno v popisu výrazu "alkyl".

Výraz "alkinyl" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak, znamená jednomocný uhlovodíkový radikál obsahující nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík a mající přímý, cyklický nebo rozvětvený řetězec tak jak je uvedeno v popisu výrazu "alkyl".

Výraz "alkoxy" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak znamená O-alkylové skupiny, kde "alkyl" má význam uvedený výše.

Výraz "aryl" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak, znamená organický radikál odvozený od aromatického uhlovodíku odstraněním jednoho atomu vodíku, a zahrnuje skupiny jako je fenyl nebo naftyl.

Výraz "4-10členný heterocyklus" se týká pokud není uvedeno jinak aromatických a nearomatických heterocyklických skupin obsahujících jeden nebo více heteroatomů z nichž každý je zvolený ze skupiny zahrnující O, S, a N, kde každá tato heterocyklická skupina obsahuje 4 a 10 atomů uspořádaných do kruhového systému. Nearomatické heterocyklické skupiny zahrnují skupiny mající pouze 4 atomy v kruhu, ale aromatické

heterocyklické skupiny musí obsahovat nejméně 5 atomů v kruhu. Příkladem 4členné heterocyklické skupiny je azetidiny (odvozený od azetidinu). Příkladem 5členné heterocyklické skupiny je thiazolyl a příkladem 10členné heterocyklické skupiny je chinoliny. Příklady nearomatických heterocyklických skupin zahrnují skupiny jako pyrrolidiny, tetrahydrofurany, tetrahydrothieny, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, piperidiny, morfoliny, thiomorfoliny, thioxany, piperaziny, azetidiny, oxetany, thietany, homopiperidiny, oxepany, thiepany, oxazepiny, diazepiny, thiazepiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,3-dioxolany, pyrazoliny, dithiany, dithialany, dihydropyrany, dihydrothieny, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-azabicyklo[3.1.0]hexany, 3-azabicyklo[4.1.0]heptany, 3H-indolyl a chinoliziny. Příklady aromatických heterocyklických skupin zahrnují pyridiny, imidazoly, pyrimidiny, pyrazoly, triazoly, pyraziny, tetrazoly, fury, thieny, isoxazoly, thiazoly, oxazoly, isothiazoly, pyrroly, chinoliny, isochinoliny, indoly, benzimidazoly, benzofurany, cinnoliny, indazoly, indoliziny, ftalaziny, pyridaziny, triaziny, isoindoly, pteridiny, puriny, oxadiazoly, thiadiazoly, furazany, benzofurazany, benzothiofeny, benzothiazoly, benzoxazoly, chinazoliny, chinoxaliny, naftyridiny, a furopyridiny. Předcházející skupiny, tak jak jsou uvedené výše, mohou být připojené přes atom C nebo přes atom N tak jak je to možné. Například skupina odvozená od pyrrolu může být skupina pyrrol-1-yl (připojení přes N) nebo pyrrol-3-yl (připojení přes C).

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl (soli)" použitý v tomto textu a pokud není uvedeno jinak, zahrnuje soli tvořené kyselými bazickými skupinami, které mohou sloučeniny

vzorci 1 obsahovat. Sloučeniny vzorce 1 které mají bazický charakter, jsou schopné vytvářet různé sole s různými anorganickými a organickými kyselinami. Kyseliny, které lze použít k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí s uvedenými bazickými sloučeninami vzorce 1 jsou kyseliny, které tvoří netoxické kyselé adiční soli, tj. soli obsahující farmakologicky přijatelné anionty jako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrat, sulfat, hydrogensulfat, fosforečnan, kyselý fosforečnan, isonikotinat, acetat, laktat, salicylat, citrat, kyselý citrat, tartrat, pantothenat, bitartrat, askorbat, sukcinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukaronat, sacharat, formiat, benzoat, glutamat, methansulfonat, ethansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat a pamoat (tj. 1,1'-methylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoat)).

Sloučeniny vzorce 1, které mají kyselý charakter, mohou tvořit bazické sole s různými farmakologicky přijatelnými kationty. Příklady těchto solí zahrnují soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin, zejména soli sodné a draselné.

Určité sloučeniny vzorce 1 mohou obsahovat asymetrická centra a mohou proto existovat v různých enantiomerních formách. Vynález zahrnuje použití všech optických isomerů a stereoisomerů sloučenin vzorce 1 a jejich směsí. Sloučeniny vzorce 1 mohou rovněž existovat v tautomerních formách. Vynález zahrnuje použití všech tautomerních forem a jejich směsí.

Vynález rovněž zahrnuje sloučeniny značené izotopem a jejich farmaceuticky přijatelné sole, které mají stejný význam jako sloučeniny popsané pro obecný vzorec 1 až na skutečnost,

že jeden nebo více atomů je nahrazeno jedním nebo více atomy majícími atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo jiné než se v přírodě obvykle vyskytuje. Příklady izotopů, které lze včlenit do sloučenin podle vynálezu zahrnují izotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru jako je například ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , a ^{36}Cl . vynález zahrnuje sloučeniny podle vynálezu, jejich proléčiva a farmaceuticky přijatelné sole uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv obsahující výše uvedené izotopy a/nebo další izotopy dalších atomů. Určité sloučeniny podle vynálezu značené izotopy, například sloučeniny s včleněnými radiaktivními izotopy jako ^3H a ^{14}C , jsou vhodné jako léčiva a/nebo prostředky pro stanovení distribuce v tkáních. Zvláště výhodné jsou tritiované izotopy, tj. ^3H izotopy, a izotopy s uhlíkem-14, tj. ^{14}C izotopy a to vzhledem ke snadné přípravě a snadné detekci. Dále může substituce těžšími izotopy, jako je deuterium, tj. ^2H , poskytnout určité terapeutické výhody vyplývající z větší metabolické stability, například zvýšení poločasu in vivo nebo možnostech nižšího dávkování, což může být v některých případech žádoucí. Sloučeniny vzorce 1 značené izotopem se obecně připraví způsoby uvedenými níže ve schématech a/nebo v příkladech a v přípravách substitucí činidla neznačeného izotopem za snadno dostupně činidlo značené izotopem.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující proléčiva sloučenin vzorce 1 a způsoby léčení bakteriálních infekcí podáváním proléčiv sloučenin vzorce 1. Sloučeniny vzorce 1, obsahující volnou aminovou skupinu, amidovou skupinu, hydroxyskupinu a karboxylovou skupinu lze převést na proléčiva. Uvedená proléčiva zahrnují sloučeniny, ve kterých zbytek aminokyseliny nebo polypeptidového řetězce obsahujícího dva nebo více (například dva, tři, nebo čtyři)

aminokyselinové zbytky, je kovalentně připojený amidovou nebo esterovou vazbou k volné aminoskupině, hydroxyskupině nebo karboxylové skupině sloučeniny vzorce 1. Zbytky aminokyselin zahrnují zbytky 20 přirozeně se vyskytujících aminokyselin obvykle označovaných symboly o třech písmenech, ale nejsou omezené jen na ně, a rovněž zahrnují 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-methylhistidin, norvalin, beta-alanin, kyselinu gama-aminobutyrovou, citrulin, homocystein, homoserin, ornitin, a methioninsulfon.

Vynález zahrnuje rovněž další typy proléčiv. Například volné karboxylové skupiny lze derivatizovat na formu amidů nebo alkylesterů. Uvedené amidové a esterové skupiny mohou zahrnovat funkční skupiny zahrnující, ale neomezené jen na ně, etherovou, aminovou a karboxylovou funkční skupinu. Volné hydroxyskupiny lze derivatizovat na skupiny zahrnující, ale neomezené jen na ně, hemisukcinaty, estery kyseliny fosforečné, dimethylaminoacetaty a fosforyloxymethyl-oxykarbonyly, způsoby uvedenými v práci autorů D.Fleisher, R.Bong, B.H.Stewart, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19, 115. Vynález rovněž zahrnuje karbamatová proléčiva vzniklá s hydroxyskupinami a aminoskupinami, a rovněž karbonatová proléčiva a síranové estery s uvedenými hydroxyskupinami. Vynález rovněž zahrnuje sloučeniny s derivatizovanými hydroxyskupinami jako jsou (acyloxy)methylethery a (acyloxy)ethylethery, kde acylová skupina může tvořit alkylester, případně substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující ether, aminoskupinu a karboxylovou skupinu, nebo kde acylová skupina tvoří ester aminokyseliny jak je uvedené výše. Proléčiva tohoto typu jsou popsána v práci Robinsona R.P. a sp., *J.Medicinal Chemistry* (1966) 39, 10.

Podrobný popis vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce **1** a jejich farmaceuticky přijatelné sole a solvaty lze připravit způsoby popsány níže. Pokud není uvedeno jinak R^1 , R^2 a R^3 mají výše uvedený význam.

Schéma 1

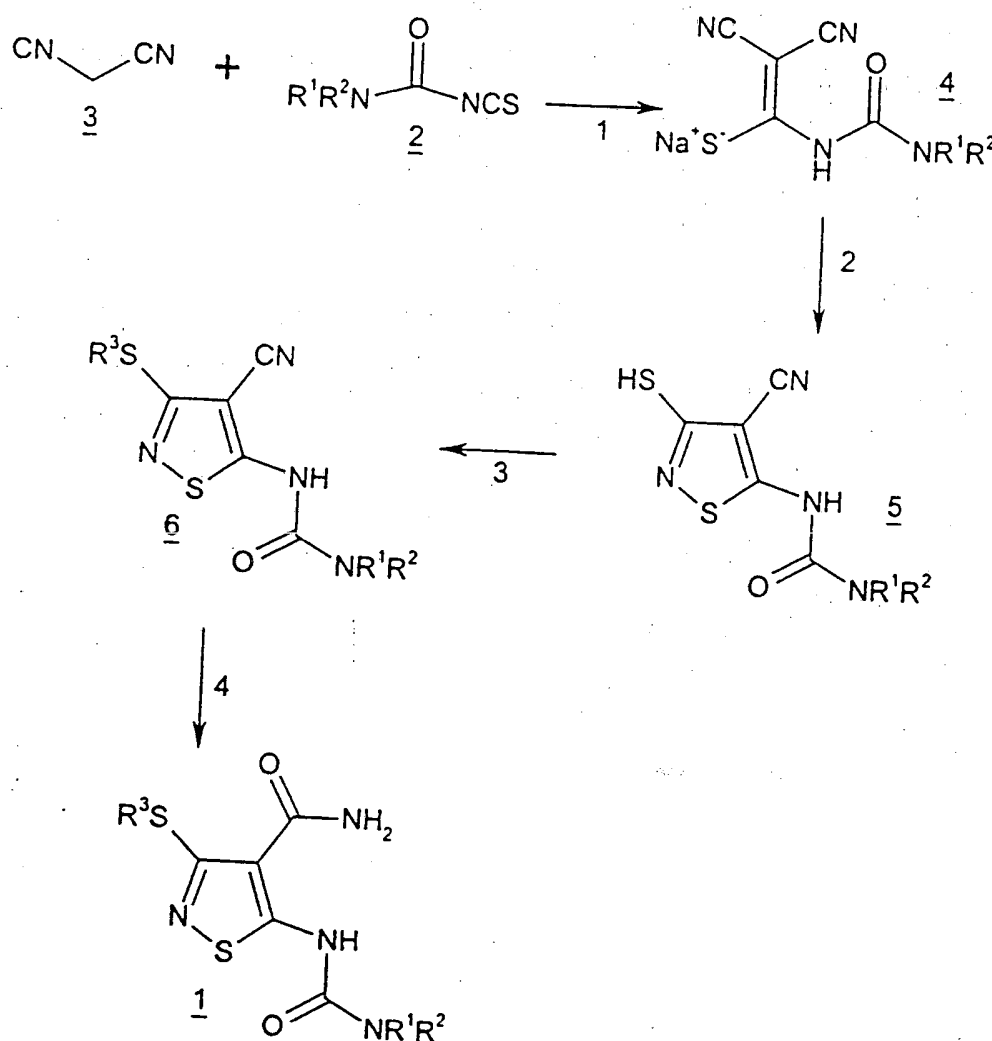


Schéma 2

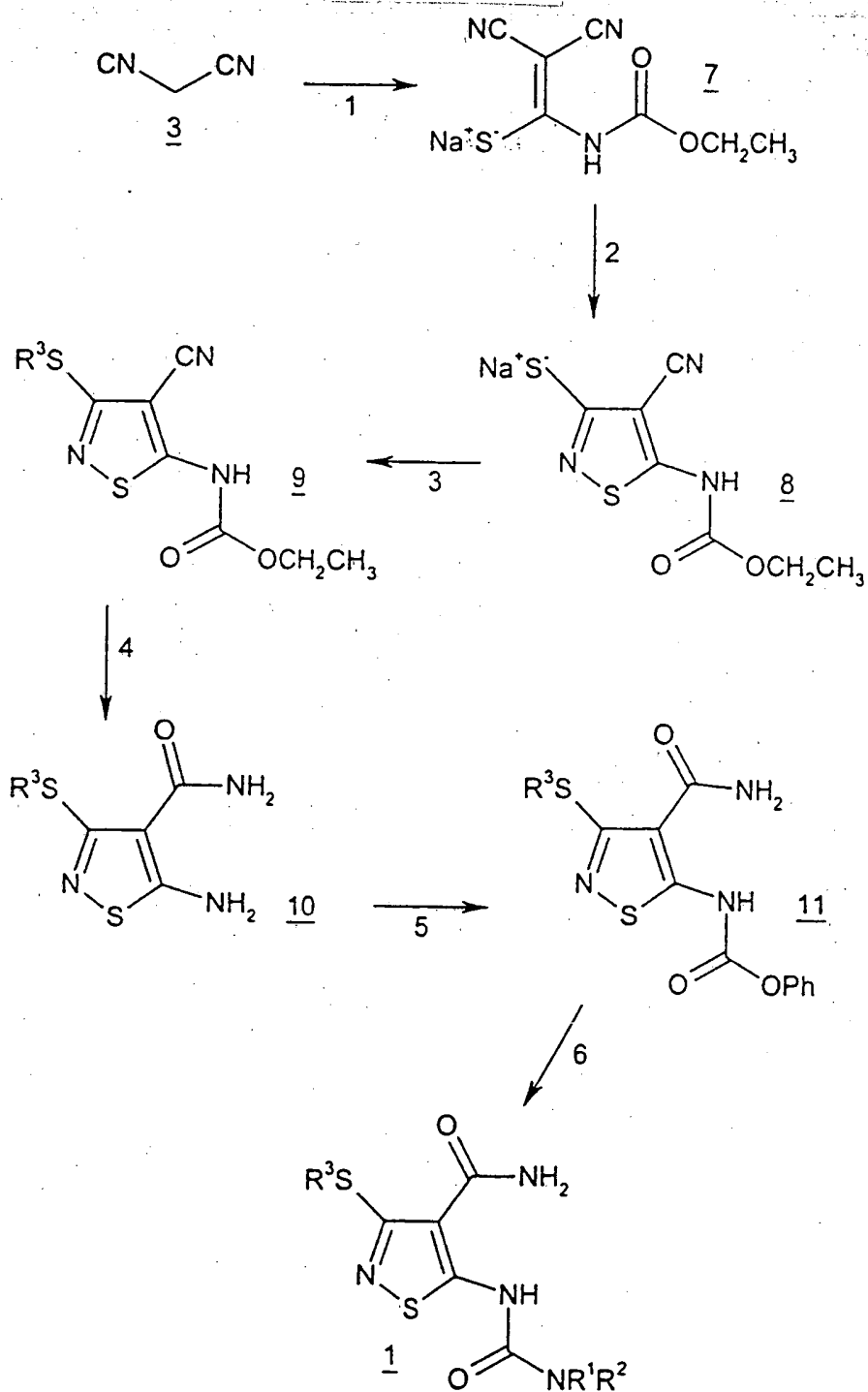


Schéma 3

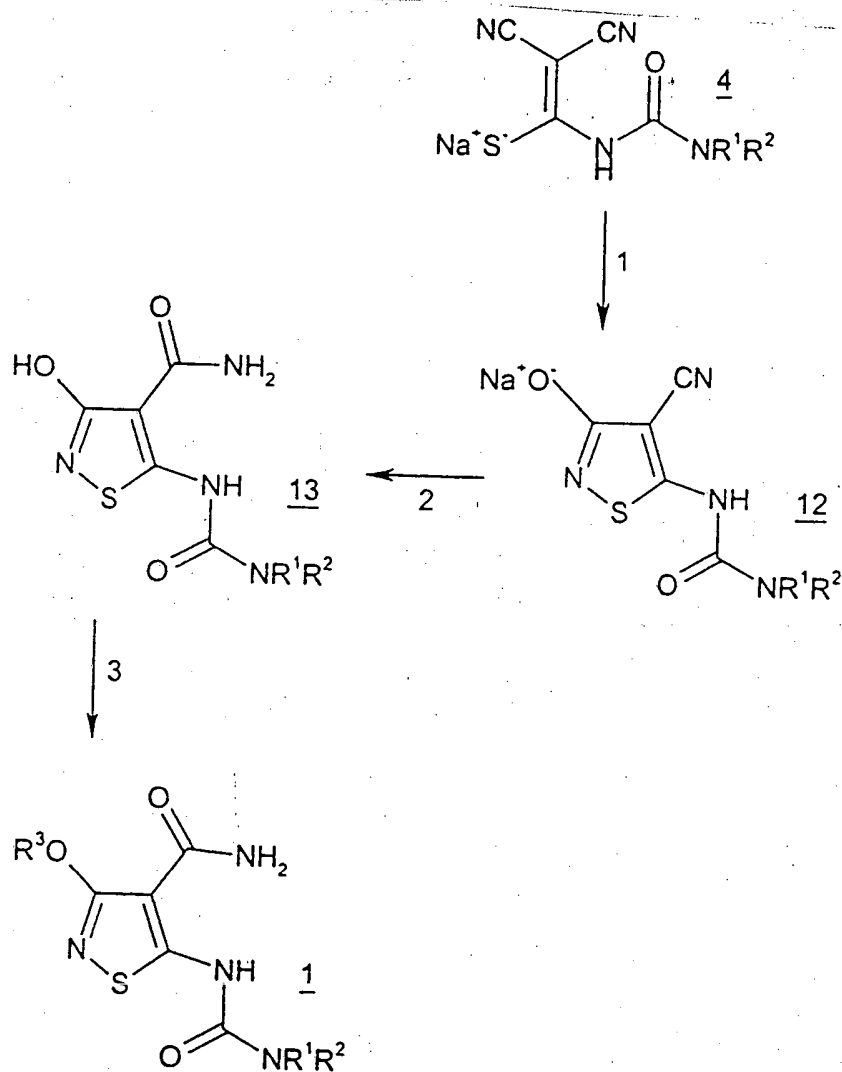


Schéma 4

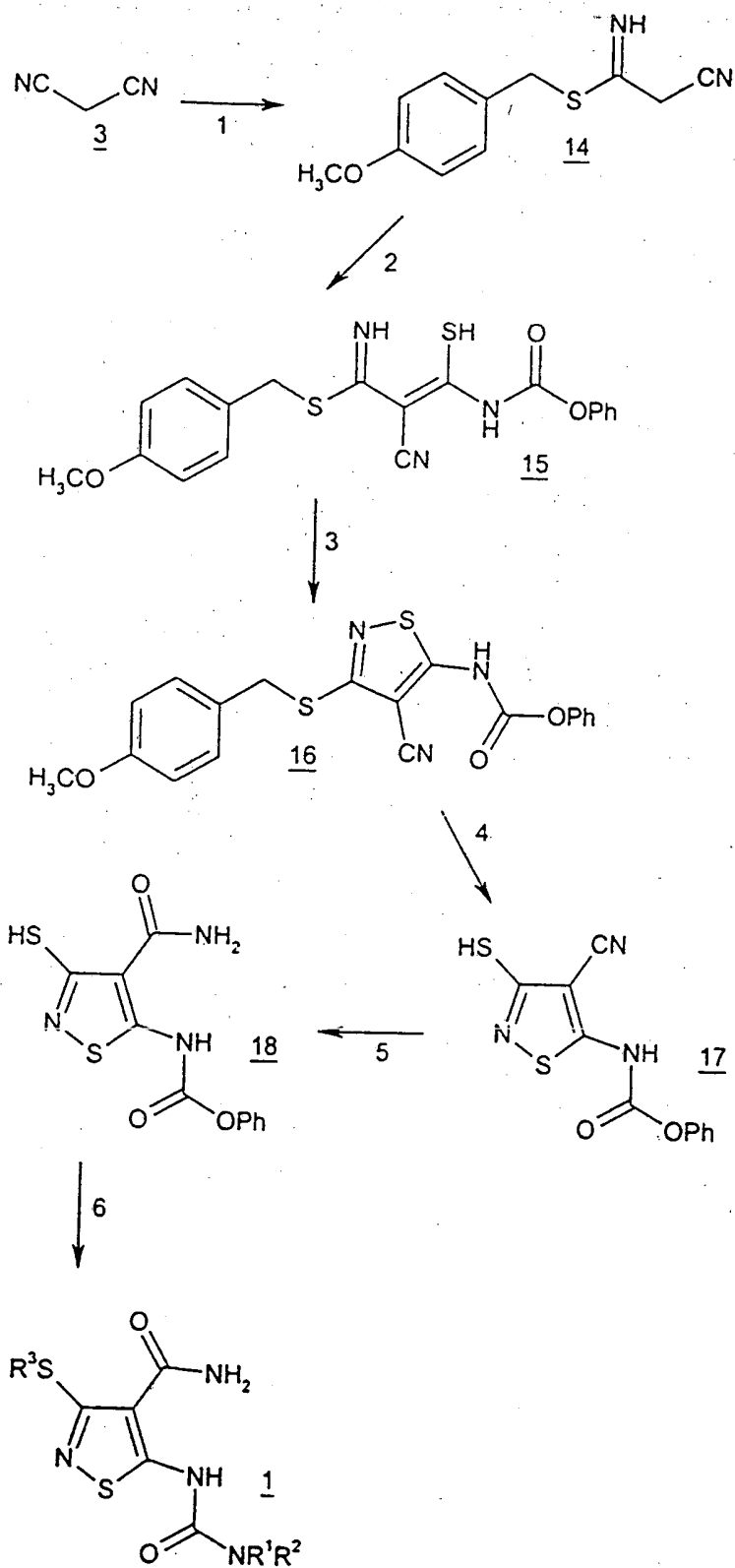
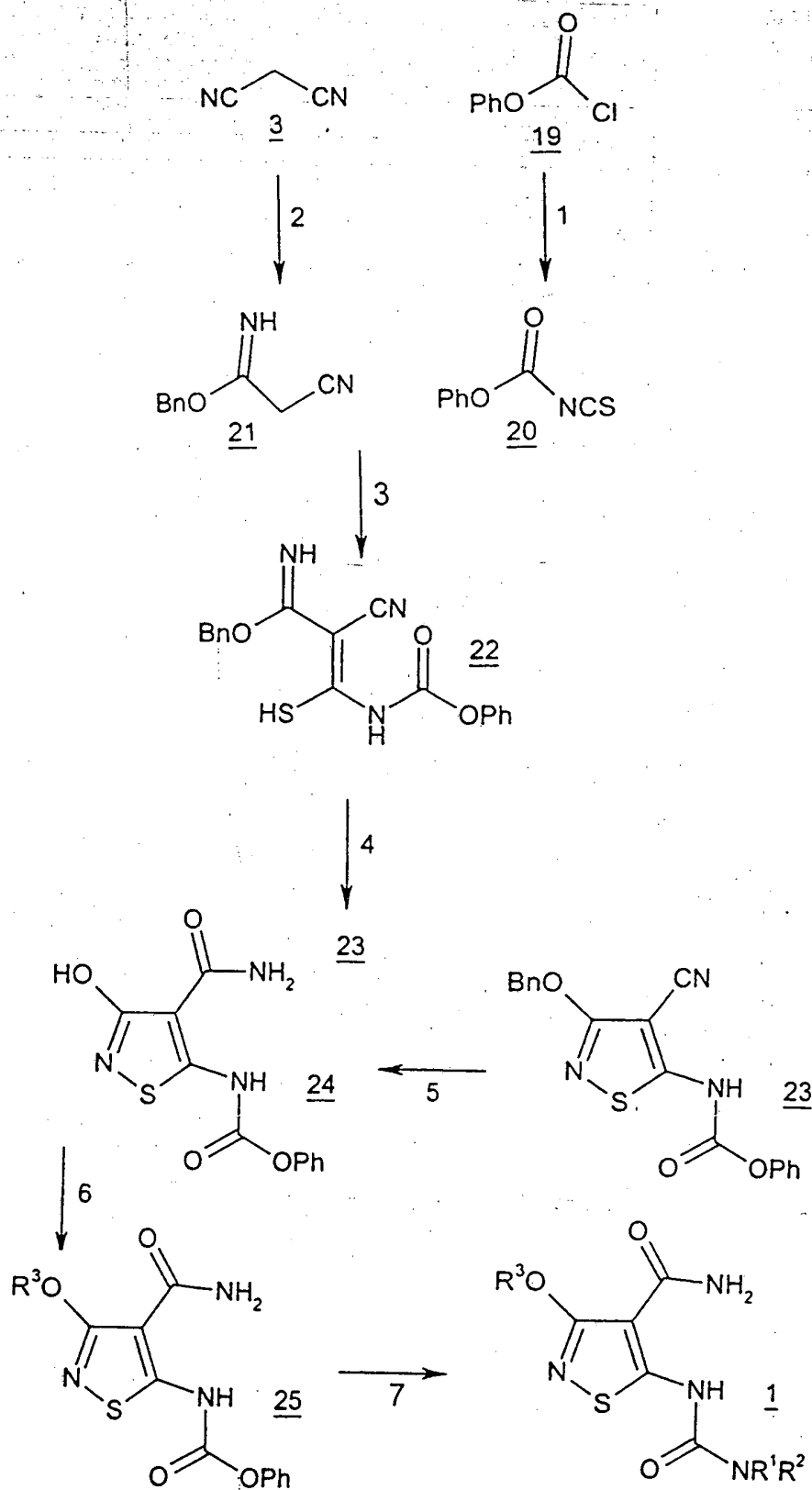


Schéma 5



Sloučeniny podle vynálezu lze snadno připravit způsoby podle schémat znázorněných výše s použitím syntetických

způsobů běžně známých pracovníkům v oboru. Schéma 1 znázorňuje způsob zahrnující kondenzaci nitrilu kyseliny malonové s isokyanatem, oxidaci se sírou, alkylaci se sloučeninou obsahující R^3 , a hydrataci nitrilu za získání konečné sloučeniny. Ve stupni 1 schématu 1 se zpracováním sloučeniny vzorce 3 se sloučeninou vzorce 2 (R^1 a R^2 mají význam uvedený výše s tím, že neznamenaají H), s vhodnou silnou bází jako je alkoxid, výhodně ethoxid sodný, v protickém rozpouštědle jako je alkohol, výhodně ethanol, při teplotě v rozmezí od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně v rozmezí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, v rozmezí doby zpracování asi 12 až 24 hodin, se připraví sloučenina vzorce 4. Ve stupni 2 schématu 1 se zpracováním sloučeniny vzorce 4 se sírou (v přebytku asi 1 ekvivalentu) v polárním rozpouštědle jako je alkohol, výhodně methanol, při teplotě v rozmezí od $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při asi $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, v rozmezí doby zpracování asi 12 až 48 hodin, výhodně během asi 24 hodin, připraví sloučenina vzorce 5. Ve stupni 3 podle schéma 1 se zpracováním sloučeniny vzorce 5 se sloučeninou obsahující R^3 - ve spojení s elektrofilní skupinou jako je halogenid, výhodně chlorid, bromid nebo jodid, v polárním rozpouštědle, výhodně v tetrahydrofuranu (THF) nebo v N,N-dimethylformamidu (DMF), s použitím 1 až 5 ekvivalentů, výhodně poněkud více než 1 ekvivalentu, a s bází jako je terciární amin, výhodně diisopropylethylamin, při době zpracování asi 12 až 48 hodin, výhodně v průběhu 24 hodin, při teplotě v rozmezí od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při asi $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ připraví sloučenina vzorce 6. Ve stupni 4 podle schéma 1 se zpracováním sloučeniny vzorce 6 za silně kyselých podmínek, jako s použitím koncentrované kyseliny sírové, v průběhu asi 1 až 12 hodin, výhodně během asi 1,5 hodiny při teplotě v rozmezí od $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při asi $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo za silně bazických podmínek, jako při zpracování s vodným hydroxidem sodným (10%) při době zpracování asi 6 do 24 hodin, při teplotě v rozmezí od $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do

120 °C, výhodně při asi 100 °C, připraví sloučenina vzorce 1 (ve které X^1 znamená S).

Schéma 2 znázorňuje další způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 ve kterých X^1 znamená S. Ve stupni 1 schématu 2 se kondenzací sloučeniny vzorce 3 s alkoxykarbonylisothiokyanatem, jako je ethylkarbonylisothiokyanat, v přítomnosti silné baze jako je alkoxidová baze, výhodně ethoxid, v polárním rozpouštědle, jako je alkoholové rozpouštědlo, výhodně ethanol, provedenou v průběhu 12 až 24 hodin při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do 30 °C připraví sloučenina vzorce 7. Ve stupni 2 schématu 2 se oxidační cyklizací sloučeniny vzorce 7, zpracováním sloučeniny vzorce 7 s asi 1 ekvivalentem síry v alkoholovém rozpouštědle jako je methanol, při teplotě v rozmezí od asi 50 °C do 80 °C, výhodně při asi 65 °C, v průběhu asi 24 až 48 hodin připraví sloučenina 8. Ve stupni 3 schématu 2 se zpracováním sloučeniny vzorce 8 se sloučeninou obsahující R^3 - ve spojení s elektrofilní skupinou jako je halogenid, výhodně chlorid, bromid nebo jodid, v polárním rozpouštědle jako je THF, při teplotě v rozmezí od asi 25 °C do 40 °C, při době zpracování 12 až 48 hodin, připraví sloučenina 9. Ve stupni 4 schématu 2 se hydrolýzou sloučeniny vzorce 9 vhodnou silnou kyselinou jako je koncentrovaná kyselina sírová, při teplotě v rozmezí od 80 °C do 120 °C, provedenou během asi 6 až 12 hodin, připraví sloučenina vzorce 10. Ve stupni 5 schématu 2 se zpracováním sloučeniny vzorce 10 s aryl- nebo s alkylchlorformiátem, jako je fenylchlorformiat, a s vhodnou bází jako je pyridin, v polárním aprotickém rozpouštědle, výhodně v THF nebo v CH_2Cl_2 , při teplotě v rozmezí od 25 °C do 40 °C, provedeným během asi 12 až 24 hodin, připraví sloučenina vzorce 11 (kde Ph znamená fenylovou skupinu). Ve stupni 6 schématu 2 se zpracováním sloučeniny vzorce 11 s přebytkem

(asi 1,1 až 6 ekvivalentů) primárního nebo sekundárního aminu vzorce R^1R^2NH v polárním aprotickém rozpouštědle jako je THF nebo směs THF/DMF, při teplotě v rozmezí od 23 °C do 60 °C, provedeným během 6 až 24 hodin, připraví sloučenina vzorce **1** (kde X^1 znamená S).

Schéma 3 znázorňuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce **1** ve kterých X^1 znamená O. Výchozí sloučeninu vzorce **4** je možné připravit způsobem popsaným pro schéma 1. Ve stupni 1 schématu 3 se roztok soli sloučeniny **4** v inertním rozpouštědle obsahujícím vodu, nebo výhodně pouze ve vodě, zpracuje s oxidačním prostředkem, výhodně s peroxidem vodíku. Tato směs se pak udržuje dostatečnou dobu a při teplotě postačující k rozpuštění a cyklizaci, výhodně při teplotě zpětného toku po asi 15 minut, a po ochlazení se tak získá sloučenina vzorce **12**. Ve stupni 2 schématu 3 se sloučenina vzorce **12** přidá k roztoku kyseliny, výhodně ke koncentrované kyselině sírové, a potom se přidá dostatečné množství vody k provedení hydratace, výhodně asi 10 ekvivalentů, a reakční směs se míchá při teplotě v rozmezí od -20 °C do 100 °C, výhodně při teplotě místnosti, po dobu dostatečnou k uskutečnění hydratace, výhodně přes noc. Tato směs se pak zpracuje s vodou, nebo výhodně s ledem k získání sloučeniny vzorce vzorce **13**. Ve stupni 3 schématu 3 se sloučenina **13** zpracuje s bází, výhodně s terc.butoxidem draselným, v inertním rozpouštědle, výhodně v DMF, při teplotě v rozmezí od -78 °C do 100 °C, výhodně při teplotě místnosti. K této směsi se přidá sloučenina obsahující elektrofilní skupinu ve spojení s R^3 , jako je alkylhalogenid nebo sulfonat obsahující R^3 , výhodně jodid nebo bromid tvořící takovou sloučeninu. Tato směs se míchá tak dlouho, dokud pomocí TLC analýzy se neprokáže konec reakce a reakce se získá sloučenina vzorce **1** (kde X^1 znamená O).

Schéma 4 znázorňuje další způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1, ve kterých X^1 znamená S. Stupeň 1 podle schématu 4 se provede způsobem syntézy popsaným autory M.Yokoyama a K.Sato, Synthesis, 813 (1988). Podle výše popsaného způsobu se sloučenina vzorce 3 zpracuje s alkylthiolem jako je 4-methoxybenzylmerkaptan, a s vhodnou silnou bazí, jako s hydroxidem sodným, v polárním rozpouštědle jako je směs alkohol/voda, výhodně ve směsi ethanol/voda 1:1, při teplotě v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, s dobou zpracování v rozmezí od 2 do 6 hodin, výhodně asi 3 hodiny, čímž se získá sloučenina vzorce 14. Ve stupni 2 schématu 4 se sloučenina vzorce 14 zpracuje s alkoxykarbonyl-isothiokynatem, jako je fenoxycarbonylisothiokanat, v aprotickém rozpouštědle, jako je ethylacetat, při teplotě asi 0 ° , při době zpracování asi 12 až 36 hodin a připraví se tak sloučenina vzorce 15 (kde Ph znamená fenylovou skupinu). Ve stupni 3 schématu 4 se zpracováním sloučeniny vzorce 15 s oxidačním prostředkem jako je brom nebo jod, výhodně jod, a slabou bazí jako je pyridin, v polárním rozpouštědle jako je acetonitril, při asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a době zpracování asi 1 hodiny, připraví sloučenina vzorce 16. Ve stupni 4 podle schématu 4 se deprotekcí 4-methoxybenzylové skupiny zpracováním sloučeniny vzorce 16 s octanem rtuťnatým, s asi 1 ekvivalentem, v přítomnosti kyseliny, výhodně kyseliny trifluoroctové (TFA), s přebytkem anisolu, výhodně 10 ekvivalentů, při teplotě v rozmezí od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti, v rozmezí doby zpracování od 10 do 24 hodin, se připraví sloučenina vzorce 17. Ve stupni 5 schématu 4 se hydratací sloučeniny vzorce 17 vhodnou silnou kyselinou, jako je koncentrovaná kyselina sírová, při teplotě v rozmezí od $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě místnosti, při zpracování v rozmezí 12 až 24 hodin, výhodně během 18 hodin, se připraví sloučenina vzorce 18. Ve stupni 6 podle schématu 4 se sloučenina vzorce 1 připraví

zpracováním sloučeniny vzorce **18** se sloučeninou obsahující R^3 - a elektrofilní skupinu jako je halogenid, výhodně je to chlorid, bromid, nebo jodid tvořící takovouto sloučeninu, s vhodnou silnou bazí, jako je diisopropylethylamin, v polárním rozpouštědle, výhodně v DMF, při teplotě v rozmezí od 0 °C do 50 °C, výhodně při 25 °C, a při době zpracování v rozmezí od 12 do 24 hodin. Získaná sloučenina se pak zpracuje s primárním nebo se sekundárním aminem vzorce R^1R^2NH (asi 1,1 až 6 ekvivalenty) ve směsi THF/DMF při teplotě v rozmezí od 25 °C do 65 °C a době zpracování od 18 do 36 hodin.

Schéma 5 znázorňuje další způsob přípravy sloučeniny vzorce **1**, kde X^1 znamená O. Ve stupni 1 podle schématu 5 se směs thiokyanatanové soli, výhodně thiokyanatanu draselného, v inertním rozpouštědle výhodně v ethylacetatu, intenzivně míchá přes noc v inertní atmosféře aby se sůl rozmělnila. Tato směs se pak zpracuje s arylchlorformiátem vzorce **19** (kde Ph znamená fenylovou skupinu) a získaná směs se míchá při teplotě v rozmezí od -40 °C do teploty místnosti, výhodně při asi 5 °C, po dobu dostatečnou k průběhu reakce, výhodně asi 8 hodin. Pevný vedlejší produkt se odfiltruje a požadovaný produkt se udržuje v chladu, výhodně při teplotě nepřevyšující teplotu místnosti. Potom se produkt znovu rozpustí v inertním rozpouštědle, výhodně v etheru, a další nerozpuštěný podíl se odfiltruje. Po zahuštění se produkt opět znovu rozpustí v inertním rozpouštědle, výhodně v hexanu, a další nerozpuštěné vedlejší produkty se odfiltrují. Potom se izoluje sloučenina vzorce **20**. Ve stupni 2 podle schématu 5 se kyselý roztok, výhodně etherický roztok HCl, zpracuje se sloučeninou vzorce **3**. Při rozpouštění se roztok chladí, výhodně na 10 °C a pak se zpracuje s alkoholem, výhodně s benzylalkoholem. Pak se dále míchá při dané teplotě, výhodně při asi 5 °C, dostatečně

dlouhou dobu umožňující úplný průběh reakce, obvykle asi po dobu 4 dnů, a získá se tak sloučenina vzorce **21**. Ve stupni 3 podle schématu 5 se roztok sloučeniny **21** ve vhodném inertním rozpouštědle, výhodně v acetonitrilu, při teplotě v rozmezí od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti, výhodně při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, zpracuje s roztokem sloučeniny **20** ve vhodném inertním rozpouštědle, výhodně v acetonitrilu. Pak se reakční směs udržuje při teplotě v rozmezí od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti, výhodně při teplotě místnosti tak aby se umožnil průběh reakce. Směs se pak udržuje při teplotě podporující zvýšení solidifikace produktu, výhodně při asi $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, po dobu potřebnou k maximálnímu výtěžku, výhodně po asi 2 dny. Potom se vyizoluje sloučenina vzorce **22** (kde Bn znamená benzylovou skupinu). Ve stupni 4 podle schématu 5 se sloučenina **22** vyjme do vhodného inertního rozpouštědla, výhodně do acetonitrilu, při teplotě v rozmezí od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, a zpracuje se s bazí, výhodně s pyridinem, a s oxidačním prostředkem, výhodně s roztokem bromu nebo jodu ve vhodném inertním rozpouštědle. Tato směs se pak míchá při teplotě dostatečné k průběhu reakce, výhodně asi 1 hodinu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom další jednu hodinu při teplotě místnosti. Získaná směs se nechá v klidu při teplotě dostatečné pro zvýšení solidiface, výhodně při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, dostatečnou dobu, výhodně přes noc. Potom se izoluje sloučenina **23**. Ve stupni 5 schématu 5 se provede hydratace a deprotekce sloučeniny **23** zpracováním s kyselinou, výhodně s koncentrovanou kyselinou sírovou. V případě, že sloučenina **23** je dostatečně zvlhčená vodou z předcházejícího stupně, není nutný žádný další přídavek vody. Je-li sloučenina **23** suchá, přidá se další voda, výhodně asi 10 ekvivalentů. Uvedená reakce se provede při teplotě v rozmezí od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě místnosti, s dobou zpracování postačující pro úplný průběh reakce obvykle se projevující úplným rozpuštěním, která je výhodně asi 3 hodiny. Po ukončení reakce

se přidá další kyselina sírová k dosažení úplné konverze. Tato směs se pak zpracuje s vodou nebo výhodně s ledem. Potom se vyizoluje sloučenina **24**. Ve stupni 6 podle schématu 5 se sloučenina **24** spojí s trivalentním fosfinem a s alkoholem obsahujícím skupinu R^3 , a zpracuje se azodikarboxylatovým derivátem, výhodně s diisopropylazodikarboxylatem, a v míchání se pokračuje nejméně jednu minutu. Pak se provede izolace sloučeniny **25**. Ve stupni 7 podle schématu 5 se směs sloučeniny **25** ve vhodném inertním rozpouštědle, výhodně v THF, zpracuje s požadovaným aminem R^1R^2NH a reakční směs se udržuje při teplotě dostatečné pro průběh reakce, obvykle při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, při době zpracování v rozmezí 1 hodiny až 48 hodin, výhodně přes noc. Potom se provede izolace sloučeniny vzorce **1** (kde X^1 znamená O).

Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat asymetrické atomy uhlíku. Diastereomerní směsi je možné separovat na jednotlivé diastereomery na základě jejich fyzikálně-chemicky rozdílných vlastnostech způsoby známými v oboru, například chromatografií nebo frakční krystalizací. Enantiomery lze rozdělit konverzí enantiomerních směsí na diastereomerní směs reakcí s vhodnými opticky aktivními sloučeninami (například alkoholy), separací diastereomerů a konverzí (například hydrolýzou) oddělených diastereomerů na čisté enantiomery. Všechny uvedené isomery, zahrnující diastereomerní směsi a čisté enantiomery jsou součástí předloženého vynálezu.

Sloučeniny vzorce **1**, které mají bazický charakter, jsou schopné tvořit velké množství různých solí s anorganickými a organickými kyselinami. Ačkoliv uvedené soli musí být pro podání zvířatům farmaceuticky přijatelné, často je v praxi žádoucí nejprve provést izolaci sloučeniny vzorce **1** z reakční směsi ve formě farmaceuticky nepřijatelné soli a potom ji

jednoduchým způsobem zpětně převést na sloučeninu ve formě volné baze a následně na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli bazických sloučenin podle vynálezu s kyselinami se připraví snadným způsobem, zahrnujícím zpracování bazické sloučeniny s v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědle nebo ve vhodném organickém rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol. Opatrným odpařením rozpouštědla se tak snadno získá požadovaná sůl. Požadovanou sůl s kyselinou je také možné vysrážet s roztoku volné baze v organickém rozpouštědle přidavkem roztoku vhodné minerální nebo organické kyseliny.

Sloučeniny vzorce 1, které mají kyselé charakter, jsou schopné tvořit bazické soli s různými s různými farmakologicky přijatelnými kationty. Příklady těchto solí zahrnují soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, zejména soli sodné a draselné. Uvedené soli se připraví obvyklými způsoby. Bazické sloučeniny použité jako prostředky k přípravě farmaceuticky přijatelných bazických solí podle vynálezu jsou prostředky tvořící netoxické bazické sole s kyselými sloučeninami vzorce 1. Uvedené netoxické bazické sole zahrnují sole tvořené farmakologicky přijatelnými kationty jako jsou kationty sodíku, draslíku, vápníku a hořčíku. Tyto sole se snadno připraví zpracováním příslušných kyselých sloučenin s vodným roztokem obsahujícím požadované farmakologicky přijatelné kationty a následným odpařením získaného roztoku do sucha, výhodně za sníženého tlaku. Alternativně je možné uvedené sole připravit smísením alkanolických roztoků obsahujících tyto kyselé sloučeniny a požadované alkoxidy alkalických kovů a následně odpařit získaný roztok způsobem uvedeným výše. V každém případě se výhodně použijí stechiometrická množství uvedených reakčních složek, aby se

zajistil kvantitativní průběh reakce a maximální výtěžek požadovaného produktu.

Předložený vynález rovněž zahrnuje sloučeniny totožné se sloučeninami vzorce 1 až na skutečnost, že jeden nebo více atomů vodíku nebo uhlíku je nahrazeno jejich izotopy. Tyto sloučeniny jsou vhodné k výzkumným účelům a jako diagnostické prostředky ve farmakokinetických studiích metabolismu a ve stanovení vazby. Specifická stanovení ve výzkumu zahrnují stanovení vazby s radioligandem, autoradiografická stanovení a stanovení vazby in vivo. Radioaktivně značené sloučeniny vzorce 1 zahrnují také sloučeniny obsahující tritiové a C^{14} izotopy.

Schopnost sloučenin vzorce 1 inhibovat receptor KDR/VEGF je možné stanovit následujícím způsobem.

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat aktivitu tyrosinkinasy lze stanovit s použitím rekombinantního enzymu způsobem stanovení, při kterém se měří schopnost sloučenin inhibovat fosforylaci exogenního substrátu, polyGluTyr (PGT, SigmaTM, 4:1). Kinasová doména lidského KDR/VEGF receptoru (aminokyseliny 805-1350) se exprimuje hmyzími buňkami Sf9 jako fúzní protein s glutathion-S-transferasou (GST) v expresním systému s bakulovirem. Protein se pak získá přečištěním lyzátu buněk s použitím glutathion-agarosových afinitních kolon. Enzymatické stanovení se provede na destičkách o 96 jamkách potažených substrátem PGT (0,625 μ g PGT na jamku). Zkoušené sloučeniny se zředí v dimethylsulfoxidu (DMSO) a nanáší se na PGT destičky tak, aby konečná koncentrace DMSO při stanovení byla 1,6 % (obj./obj.). Rekombinantní enzym se zředí ve fosforylačním pufru (50 mM Hepes, pH 7,3, 125 mM NaCl, 24 mM $MgCl_2$). Reakce se zahájí přidavkem ATP o výsledné koncentraci

10 μ M. Po 30 minutách inkubace za míchání při teplotě místnosti se reakční směs odsaje a destičky se promyjí promývacím pufrém (PBS-obsahující 0,1 % Tweenu-20). Množství fosforylovaného PGT se kvantifikuje inkubací s HRP (HRP je křenová peroxidasa)-konjugovanou s protilátkou PY-54 (Transduction Labs), detekce se provede TMB peroxidasou (TMB je 3,3',5,5'-tetramethylbenzidin), a kvantitativní vyhodnocení se provede na vyhodnocovacím zařízení BioRadTM Microplate Reader, při 450 nm. Inhibice enzymatické aktivity kinasy hodnocenou sloučeninou se detekuje snížením hodnoty absorbance, a koncentrace sloučeniny potřebná ke snížení signálu o 50 % určuje hodnotu IC₅₀ hodnocené sloučeniny.

Schopnost sloučenin inhibovat aktivitu KDR tyrosinkinasy v celé délce jejího proteinového řetězce vyskytujícího se v buňkách, lze hodnotit pomocí vepřových aortálních endotheliálních buněk (PAE) transfektovaných lidským KDR (Waltenberger a sp., J.Biol.Chem. 269:26988, 1994). Uvedené buňky se nanasou a ponechají se přichytit ve stejném médiu (Ham's F12) s 10 % FBS (fetální hovězí sérum) na 96 jamkové destičky. Pak se buňky promyjí, obnoví se médium bez séra ale obsahující 0,1 % (obj./obj.) hovězího sérového albuminu (BSA) a buňky se inkubují 24 hodin. Bezprostředně před přidáním hodnocené sloučeniny se buňkám obnoví médium, bez séra (bez BSA). Hodnocené sloučeniny rozpuštěné v DMSO, se naředí do uvedeného média (konečná koncentrace DMSO je 0,5 % obj./obj.). Po 2 hodinách inkubace se k reakčnímu médiu přidá na 8 minutovou inkubaci VEGF₁₆₅ (konečné ředění 50 ng/ml). Potom se buňky promyjí a provede se jejich lýza v HNTG pufru (20 mM Hepes, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,2 % TritonTM X-100, 10 % glycerol, 0,2 mM PMSF (fenylmethylsulfonylfluorid), 1 μ g/ml pepstatinu, 1 μ g/ml leupeptin, 1 μ g/ml aprotinin, 2 mM pyrosfosforečnan sodný, 2 mM ortovanadičnan sodný). Rozsah

fosforylovace vyvolaný KDR se stanoví způsobem ELISA. 96-jamková destička se potáhne koží anti-králičí protilátkou. Nenavázaná protilátka se z destičky vymyje, zbývající místa se zablokují pufrem Superblock (Pierce) a pak se přidá protilátka anti-flk-1 C-20 (na destičku 0,5 μ g, Santa Cruz). Nenavázaná protilátka se vymyje a pak se přidá buněčný lyzát. Po 2 hodinách inkubace lyzátu s protilátkou flk-1 se KDR spojený s fosfotyrosinem kvantifikuje vyvinutím s HRP-konjugovanou s protilátkou PY-54 a s TMB jak je popsáno výše. Schopnost sloučenin inhibovat autofosforylaci stimulovanou VEGF o 50 %, vzhledem k autofosforylaci stimulované VEGF u kontrolních vzorků, se označuje jako hodnota IC_{50} hodnocené sloučeniny.

Schopnost sloučenin inhibovat mitózu lidských endotheliálních buněk se hodnotí jejich schopností inhibovat inkorporaci 3H -thymidinu do HUVE buněk (endotheliální buňky lidské pupeční vény, CloneticsTM). Uvedené stanovení je z literatury dobře známé (Waltenberger a sp., J.Biol.Chem., 269:26988, 1994; Cao Y. a sp., J.Biol.Chem., 271:3154, 1996). Stručně popsáno, se v uvedeném způsobu na 24-jamkové destičky potažené kolagenem nanese 10^4 buněk, které se nechají připojit. Pak se k buňkám přidá nové médium prosté séra, a po 24 hodinách se zpracují s různými koncentracemi hodnocené sloučeniny (roztok připravený v DMSO, konečná koncentrace DMSO při stanovení je 0,2 % obj./obj.), a s 2-30 ng/ml VEGF₁₆₅. Během posledních tří hodin 24 hodinového zpracování s hodnocenými sloučeninami se buňky se buňky zpracují s 3H thymidinem (NEN, 1 μ Ci na jamku). Pak se médium odstraní a buňky se dokonale promyjí ledově chladným Hankovým vyváženým solným roztokem a potom 2 krát ledově chladnou kyselinou trichloroctovou (10 % obj./obj.). Pak se provede přidavkem 0,2 ml 0,1 N NaOH lýza buněk a lyzáty se převedou do scintilačních nádobek. Jamky se pak promyjí 0,2 ml 0,1 N HCl a promývací roztoky se rovněž

převeďte do lahvíček. Ve scintilačním detektoru se pak vyhodnotí rozsah včlenění ^3H thymidinu. Schopnost hodnocených sloučenin inhibovat uvedené včlenění o 50 % vzhledem ke kontrolnímu vzorku (pouze zpracování s VEGF v DMSO) vyjadřuje hodnotu IC_{50} těchto sloučenin.

Aktivitu sloučenin vzorce 1 in vivo lze stanovit formou velikosti inhibice růstu tumoru hodnocenou sloučeninou vzhledem ke kontrolnímu pokusu. Inhibiční účinky různých hodnocených sloučenin se stanoví s menšími modifikacemi způsoby podle prací Corbett T.H. a sp., "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) a Corbett T.H. a sp., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother.Rep. (Part.2)", 5, 169-186 (1975). Tumory se indukují subkutánním injekčním podáním 1×10^6 kultivovaných tumorových buněk v logaritmické fázi v 0,2 ml PBS do slabin zvířat. Po dostatečné době, kdy se tumory u testovaných zvířat (athymické myši) stanou hmatatelné (dosáhnou průměru 5-6 mm) se zvířata ošetří aktivní sloučeninou (zpracovanou rozpuštěním ve vhodném rozpouštědle například ve vodě nebo v 5% GelucireTM 44/14 v PBS) intraperitoneálním (i.p.) nebo orálním (p.o.) podáním aplikovaným jednou nebo dvakrát denně 5-10 po sobě jdoucích dní. K vyhodnocení protinádorového účinku se pomocí Vernierova měřítka změří dva příčné rozměry tumoru a objem tumoru (mm^3) se vypočte pomocí následujícího vzorce: "hmotnost" tumoru = $(\text{délka} \times [\text{šířka}]^2 / 2)$ podle práce Geran R.I. a sp., "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products against Tumors and other Biological Systems", 3.vydání, Cancer Chemother.Rep., 3, 1-104 (1972). Implantace tumorů do slabin umožňuje dosažení reprodukovatelných výsledků dávka/odezva pro

různá chemoterapeutika, a způsob měření (průměr tumoru) představuje spolehlivý způsob hodnocení rychlosti růstu tumorů.

Podávání sloučenin podle vynálezu (dále uváděných jako "aktivní sloučenina (sloučeniny)") lze provádět všemi způsoby umožňujícími transport uvedených sloučenin na místo působení. Tyto způsoby zahrnují orální způsoby podání, intraduodenální způsoby, parenterální injekční způsoby (intravenózní, subkutánní, intramuskulární, intravaskulární nebo infúzní, topické a rektální podání.

Množství podané aktivní sloučeniny závisí na subjektu léčby, závažnosti choroby nebo stavu, rychlosti podávání a posouzení ošetřujícím lékařem. Nicméně účinná dávka bývá v rozmezí asi 0,001 až asi 100 mg na kg tělesné hmotnosti a den, výhodně je asi 1 až asi 35 mg/kg/den v jedné nebo v rozdělené dávce. Pro člověka hmotnosti 70 kg činí tato dávka asi 0,05 až asi 7 g/den, výhodně asi 0,2 až asi 2,5 g/den. V některých případech mohou být vhodnější dávky pod výše uvedeným rozmezím dávek, zatímco v jiných případech je možné aplikovat dávky ještě vyšší aniž by vyvolaly škodlivý vedlejší účinek s tou výhradou, že uvedené vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dávek, které se podávají v průběhu dne.

Aktivní sloučenina může být aplikovaná samostatně nebo ji lze aplikovat v terapii s jedním nebo více protinádorovými prostředky, například prostředky ze skupiny zahrnující inhibitory mitózy, jako je například vinblastin; alkylační prostředky jako je například cis-platinum, karboplatinum a cyklofosfamid; antimetabolity jako je například 5-fluorouracil, cytosin arabinosid a hydroxymočovina, nebo

například některý z výhodných antimetabolik uvedených v Evropské patentové přihlášce č. 239362 jako je kyselina N-5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamová; inhibitory růstového faktoru; inhibitory buněčného cyklu; antibiotika s interkalačním mechanismem, například adriamycin a bleomycin; enzymy, například interferon; antihormony, například antiestrogeny jako je NolvadexTM (tamoxifen), nebo například antiandrogeny jako je CasodexTM (4'-kvan-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluormethyl)propioanilid). Uvedenou kombinovanou léčbu je možné provádět současným, následným nebo samostatným podáváním jednotlivých terapeutických složek.

Farmaceutická kompozice může být například ve formě vhodné pro orální podávání, jako jsou tablety, tobolky, pilulky, přípravky s řízeným uvolňováním, roztok, suspenze, ve formě parenterální injekce jako je sterilní roztok, suspenze nebo emulze, formě pro topické podávání jako je mast nebo krém, nebo formě pro rektální podání jako jsou čípky. Farmaceutická kompozice může být v jednodávkové formě, vhodné pro jednotlivá podávání přesných dávek. Farmaceutická kompozice obsahuje sloučeninu podle vynálezu jako aktivní složku a farmaceuticky obvyklý nosič nebo přísadu. Kromě toho může obsahovat další léčivé nebo farmaceutické prostředky, nosiče, adjuvantní prostředky atd.

Příklady lékových forem pro parenterální podání zahrnují roztoky nebo suspenze aktivních sloučenin ve sterilních vodných roztocích, například vodném roztoku propylenglykolu nebo dextrosy. Je-li to zapotřebí, mohou uvedené lékové formy zahrnovat tlumivé prostředky.

Vhodné farmaceutické nosiče zahrnují inertní ředidla nebo plniva, vodu a různá organická rozpouštědla. Je-li to žádoucí mohou uvedené farmaceutické kompozice obsahovat další složky, jako prostředky ovlivňující chuť a vůni, pojiva, přísady a podobně. Pro orální podávání se mohou použít tablety obsahující různé přísady jako je kyselina citronová společně s prostředky ovlivňujícími rozpádatavost jako je škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany, a s pojivy jako je sacharosa, želatina a arabská klovatina. Kromě toho se pro přípravu tablet často používají kluzné prostředky jako je stearan hořečnatý, laurylsíran sodný a talek. Pevné kompozice podobného typu lze použít při přípravě plněných tvrdých a měkkých želatinových tobolek. Mezi výhodné složky proto patří laktosa neboli mléčný cukr a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Jestliže je zapotřebí připravit vodné suspenze nebo tinktury, lze aktivní sloučeninu spojit s různými sladidly a prostředky ovlivňujícími chuť a vůni, prostředky pro barvení nebo barvivy, a je-li to žádoucí s emulgačními nebo suspenzačními prostředky, společně s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin nebo jejich kombinace.

Způsoby přípravy různých farmaceutických kompozic obsahujících specifikované množství aktivní sloučeniny jsou pracovníkům v oboru známe nebo snadno dostupné. Viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15.vydání (1975).

Příklady a přípravy uvedené níže dále znázorňují sloučeniny podle vynálezu a způsoby přípravy těchto sloučenin. Následující příklady a přípravy však žádným způsobem neovlivňují rozsah předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

Dimethylkarbamoylisothiokyanat

Do tříhrdlé baňky objemu tři litrů opatřené mechanickým míchadlem se vnese dimethylkarbamoylchlorid (250 ml, 2,70 mol) v bezvodém acetonitrilu (1,5 l) a zahřívá se při teplotě zpětného toku. Potom se přidá po částech během jedné hodiny, a opatrně, protože při každém přidavku se intenzivně uvolňují plyny za bublání, thiokynatan draselný (270 g, 2,8 mol, předem vysušený při 160 °C ve vysokém vakuu během 3 hodin). Po konečném přidavku se směs zahřívá při teplotě zpětného toku další jednu hodinu. Pak se odstraní topné hnízdo a směs se míchá další 2,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se nechá přes noc v chladničce. Získaná směs se zfiltruje k odstranění nežádoucích pevných podílů a filtrát se zahustí. K získanému oleji se přidá ether (1 l) a pevné a zahuštěné podíly se odstraní. Filtrát se pak opět zahustí a požadovaný produkt se získá ve formě nevýrazně zbarveného oranžového oleje (204 g, 1,57 mol, 58 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,90 (s, 3H), 2,98 (s, 3H) ppm.

2,2-dikyan-1-(3,3-dimethyl-ureido)-ethenthioilat sodný

K 1 M roztoku ethoxidu sodného v ethanolu (připraveného zpracováním 110 ml bezvodého ethanolu s 2,5 g (0,11 mol) sodíku) se při 0 °C přidá nitril kyseliny malonové (7,2 g, 0,11 mol). Pak se přidá dimethylkarbamoylisothiokyanat (14,3 g, 0,110 mol) a získaná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a ponechá se přes noc. Pak se reakční směs zahustí ve vakuu. Zbytek se zpracuje s hexany a pak se zahustí ve vakuu na pevný zbytek. Zbytek se trituruje s hexany, odfiltruje se, a

vysušením ve vakuu se získá 20 g (83 %) 2,2-dikyan-1-(3,3-dimethyl-ureido)-ethenthionátu sodného ve formě bezbarvého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 2,78 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 189,9, 154,3, 121,4, 118,7, 57,9, 36,5 ppm.

3-(4-kyan-3-merkapt-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močovina

Směs 2,2-dikyan-1-(3,3-dimethyl-ureido)-ethenthionátu sodného (5,0 g, 23 mmol), síry (0,734 g, 23 mmol) a 46 ml methanolu se míchá 24 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se směs zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se zředí vodou a výsledná směs se dvakrát extrahuje ethylacetatem. Vodná vrstva se okyselí 1 M HCl (vodnou) a extrahuje se do ethylacetatu. Organická vrstva se vysuší Na_2SO_4 , zfiltruje se a zahustí se. Pevný zbytek se oddělí a vysušením ve vakuu se získají 2,0 g 3-(4-kyan-3-merkapt-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močoviny ve formě žlutého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,97 (s, 6H) ppm; MS (APCI, m/z): 227. $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Obecný způsob alkylace 3-(4-kyan-3-merkapt-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močoviny

Ke směsi 3-(4-kyan-3-merkapt-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močoviny (0,20 g, 0,88 mmol), vhodného alkylchloridu, alkylbromidu nebo alkyljodidu (0,90 mmol) a THF nebo DMF se přidá diisopropylethylamin (0,116 g, 0,90 mmol). Výsledná směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Směs se pak rozdělí mezi 1 M vodnou HCl a ethylacetat. Organická vrstva se pak oddělí a vodná vrstva se třikrát extrahuje ethylacetatem. Spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se zfiltruje

přes vrstvičku silikagelu s použitím směsi ethylacetat-hexany (1:1) jako elučního prostředku, a získá se tak alkylovaný produkt.

3-(4-kyan-3-hexylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-
-močovina

Připraví se obecným způsobem popsáním výše s použitím jodhexanu (0,19 g, 0,90 mmol) jako alkylačního jodidu, a získá se 0,14 g (51 %) 3-(4-kyan-3-hexylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močoviny ve formě bezbarvého pevného produktu; ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 9,82 (bs, 1H), 3,20 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,11 (s, 6H), 1,71 (p, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,43 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 0,88 (t, 3H, $J=6,0$ Hz) ppm; MS (APCI m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 1

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid

Směs 3-(4-kyan-3-hexylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močoviny (0,09 g, 0,29 mmol) a koncentrované kyseliny sírové (0,18 ml) se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Tato směs se pak zředí ledovou vodou a extrahuje se třikrát ethylacetatem. Spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahuštěním ve vakuu se získá 0,076 g (78 %) 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamidu ve formě bezbarvého pevného produktu; ^1H NMR (300 MHz, aceton- d_6) δ 7,08 (bs, 1H), 3,20 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,02 (s, 6H), 1,63 (p, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,35 (m, 2H), 1,23 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, $J=6,9$ Hz) ppm; MS (APCI m/z): 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příprava 2

2,2-dikyan-1-ethoxykarbonylamino-ethenthíolat sodný

Kovový sodík (1,01 g, 44 mmol) se rozpustí při teplotě místnosti ve 40 ml ethanolu. Získaný roztok se ochladí v ledové lázni a přidá se nitril kyseliny malonové (2,91 g, 44 mmol). Pak se ledová lázeň odstraní a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se směs znovu ochladí na 0 °C a přidá se ethoxykarbonylisothiokyanat (5,77 g, 44 mmol) a roztok se nechá přes noc s ohřátím na teplotu místnosti. Výsledná směs se zahustí ve vakuu a opakovaným zředěním hexanem a zahuštěním ve vakuu se získá pevný zbytek. Získané pevné žluté podíly se spojí a vysušením ve vakuu se získá 10,74 g (100 %) 2,2-dikyan-1-ethoxykarbonylamino-ethenthioleátu sodného ve formě světle žlutého pevného produktu obsahujícího 0,5 mol.ekv. ethanolu jak bylo potvrzeno ^1H NMR spektroskopii. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,36 (t, 0,5H, $J=5,0$ Hz (EtOH)), 4,03 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 3,43 (dq, 1H, $J=5,0, 6,7$ Hz (EtOH)), 1,26 (t, 3H, $J=7,3$ Hz), 1,06 (t, 1,5H, $J=7,0$ Hz (EtOH)) ppm; MS(APCI, m/z): 197 $[\text{M-Na}]^-$.

4-kyan-5-ethoxykarbonylamino-isothiazol-3-thioleát sodný

Směs 2,2-dikyan-1-ethoxykarbonylamino-ethenthioleátu sodného (3,3 g, 15 mmol), síry (0,48 g, 15 mmol) a methanolu (30 ml) se zahřívá 24 hodin při teplotě zpětného toku. Směs se pak zfiltruje a zahustí se ve vakuu a dvojnásobnou tritací gumovitého zbytku směsí etheru-ethylacetátu 10:1 se získá 2,6 g 4-kyan-5-ethoxykarbonylamino-isothiazol-3-thioleátu sodného ve formě žlutého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,99 (q, 2H, $J=6,8$ Hz), 1,16 (t, 3H, $J=7,2$ Hz) ppm; MS(APCI, m/z): 228 $[\text{M-Na}]^-$.

Ethylester (4-kyan-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny

Směs 4-kyan-5-ethoxykarbonylamino-isothiazol-3-thiolatu sodného (5,0 g, 20 mmol), 1-jodpentanu (4,0 g, 20 mmol) a tetrahydrofuranu (20 ml) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu se zbytek rozdělí mezi ethylacetat a solný roztok. Vodná vrstva se třikrát extrahuje ethylacetatem, spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se zfiltruje přes vrstvu silikagelu s použitím směsi ethylacetat-hexan 1:1 jako elučního prostředku. Zfiltrovaný podíl se zahustí a rekrytalizací z chladného vodného methanolu se získá 2,5 g (42 %) ethylesteru (4-kyan-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny ve formě bezbarvého pevného produktu. Další podíl 0,5 g (8,4 %) se získá zahuštěním matečného roztoku a přečištěním radiální chromatografií (deska 4 mm, hexan-ethylacetat 4:1). ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 11,1 (bs, 1H), 4,32 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,21 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,73 (p, 2H, $J=6,8$ Hz), 1,44-1,28 (m, 7H), 0,90 (t, 3H, $J=7,6$ Hz) ppm; MS (APCI m/z): 312 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5-amino-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid

Směs ethylesteru (4-kyan-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (2,7 g, 9,0 mmol) a koncentrované kyseliny sírové (5 ml) se zahřívá 6 hodin při 100 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs zředí ledovou vodou, extrahuje třikrát ethylacetatem, spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahuštěním ve vakuu se získá 5-amino-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,26 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,71 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 4H), 0,88 (t, 3H, $J=6,8$ Hz) ppm.

Fenylester (4-karbamoyl-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-
-karbamové kyseliny

K roztoku 5-amino-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamidu (2,2 g, 9,0 mmol) v 36 ml tetrahydrofuranu se přidá pyridin (0,90 g, 11 mmol) a fenylchlorformiat (1,7 g, 11 mmol). Po 3 hodinách míchání se přidá další pyridin (0,15 g, 1,9 mmol) a fenylchlorformiat (0,29 g, 1,9 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs zahustí ve vakuu, zředí se vodou a extrahuje se dvakrát CH_2Cl_2 a jednou ethylacetatem. Spojené organické podíly se promyjí solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se trituruje 12 hodin ve směsi ether-hexan, získané pevné podíly se oddělí a vysušením ve vakuu se získá ve formě bezbarvého pevného produktu 2,6 g (79 %) fenylesteru (4-karbamoyl-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (t, 2H, $J=7,3$ Hz), 7,29-7,20 (m, 3H), 3,31 (t, 2H, $J=7,3$ Hz), 1,72 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, $J=7,1$ Hz) ppm; MS (APCI, m/z): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 2

3-pentylsulfanyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid

Ke směsi fenylesteru (4-karbamoyl-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (0,10 g, 0,27 mmol) a 1 ml tetrahydrofuranu se přidá N-3-aminopropylpyrrolidin (0,175 g, 1,4 mmol). Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti a potom se vlije do 1 M NaOH, extrahuje se dvakrát ethylacetatem a spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Zbytek se přečistí radiální chromatografií (deska 2 mm, 3 % ethanol- CH_2Cl_2 - 30 % ethanol-

CH₂Cl₂ s obsahem 0,5 % NH₄OH) a následným zahuštěním a triturací zbytku směsi ether-hexan se získá 0,076 g (78 %) 3-pentylsulfanyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu ve formě bezbarvého pevného produktu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (bs, 1H), 7,06 (bs, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,53 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 8H), 1,4-1,2 (m, 4H), 0,88 (t, 3H, J=7,2 Hz) ppm; MS (APCI m/z): 400 [M+H]⁺.

Příprava 3

3-(4-kyan-3-hydroxy-isothiazol-5-yl)-1,1-dimethyl-močovina (sodná sůl)

Roztok 3-(2,2-dikyan-1-merkaptovinyl)-1,1-dimethyl-močoviny (sodné soli) (30 g, 137 mmol) ve vodě (300 ml) se zpracuje při teplotě místnosti s peroxidem vodíku (14 ml 10 M roztoku). V průběhu reakce se směs zahřívá a houstne a zpracuje se proto s dalším podílem vody (100 ml). Reakční směs se pak zahřívá 15 minut při teplotě zpětného toku k úplnému rozpuštění směsi a pak se ochladí na teplotu místnosti. Po 1 hodině při teplotě místnosti se směs zahustí do konstantní hmotnosti (35 g, > 100 % vzhledem k obsahu vody) a ihned se použije v následujícím stupni.

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hydroxy-isothiazol-4-karboxamid

K pevnému produktu připravenému v předcházejícím stupni (35 g) se přidá koncentrovaná kyselina sírová (150 ml) a potom voda (5 ml) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se pak zpracuje s ledem (500 g) a míchá se 2 hodiny. Pak se směs zfiltruje a filtračním koláčem se nechá přes noc procházet vzduch. Pak se pevný produkt rozmělní v třecí misce a potom se nechá ve vysokém vakuu až do

konstantní hmotnosti (21,7 g, 94,2 mmol, 69 % v obou stupních).

Příklad 3

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-heptyloxy-isothiazol-4-karboxamid

Suspenze 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hydroxy-isothiazol-4-karboxamidu (200 mg, 0,87 mmol) v DMF (5 ml) se zpracuje s KOtBu (107 mg, 0,96 mmol) při teplotě místnosti do úplného rozpuštění. Potom se přidá 1-jodheptan (1 ml) a reakční směs se míchá až do úplného zreagování výchozí složky, což se sleduje metodou TLC s použitím směsi hexan/ethylacetat/-methanol/kyselina octová (48/48/2/2) jako elučního prostředku. Potom se reakční směs zahustí na rotační odparce za vysokého vakua, zbytek se rozpustí v ethylacetatu a methanolu a přečistí se radiální chromatografií (deska 2 mm) za použití stejného elučního prostředku jako pro TLC, a získají se tak dvě složky. Polárnější složka byla identifikovaná jako N-alkylovaný adukt (102 mg, 0,311 mmol, 36 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,25-1,31 (m, 8H), 1,64-1,70 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 3,68 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 12,1 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13,94, 22,45, 26,48, 28,74, 29,52, 31,52, 36,11, 42,54, 166,99 ppm; MS (APCI, m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Méně polární složka je O-alkylovaný adukt (134 mg, 0,408 mmol, 48 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,24-1,50 (m, 8H), 1,75-1,88 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 4,43 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H překrytý s píkem CDCl_3), 11,6 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13,94, 22,45, 25,86, 28,83, 31,60, 36,11, 68,69, 97,69, 154,15, 162,27, 166,20, 169,45 ppm; MS (APCI, m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příprava 4

4-methoxy-benzylester kyseliny 2-kyan-thioacetimidové

K roztoku hydroxidu sodného (13 g, 0,32 mol) v 750 ml směsi ethanolu-vody 1:1 se při 0 °C přidá 4-methoxybenzylmercaptan (50 g, 0,324 mol) a nitril kyseliny malonové (21 g, 0,324 mol). Směs se míchá hodiny při 0 °C, potom se zředí 500 ml nasyceného vodného NH_4Cl , zředí se 4 l vody a zfiltruje se. Pevné podíly se promyjí etherem a vysušením ve vakuu se získá 43 g (60 %) 4-methoxy-benzylesteru kyseliny 2-kyan-thioacetimidové ve formě bezbarvého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 d, 2H, $J=7,6$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,74 (bs, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS(APCI, m/z): 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-methoxy-benzylester kyseliny 2-kyan-3-merkapt-3-fenoxy-karbonylamino-thioakrylimidové

K roztoku 4-methoxy-benzylesteru kyseliny 2-kyan-thioacetimidové (42 g, 0,19 mol) ve 191 ml ethylacetatu se při 0 °C přidá fenoxykarbonylisothiokyanat (34 g, 0,19 mol), a směs se míchá 24 hodin při 0 °C. Pak se směs zředí etherem a zfiltruje se. Pevné podíly se promyjí etherem, oddělí se a vysušením ve vakuu se získá 56 g (73 %) 4-methoxy-benzylesteru kyseliny 2-kyan-3-merkapt-3-fenoxykarbonylamino-thioakrylimidové ve formě žlutého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,81 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,28-6,99 (m, 7H), 6,69 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,17 (s, 2H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS(APCI, m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Fenylester [4-kyan-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

Ke směsi 4-methoxy-benzylesteru kyseliny 2-kyan-3-merkapto-3-fenoxykarbonylamino-thioakrylimidové (11 g, 28 mmol) a ethylacetatu (250 ml) se přidá při 0 °C pyridin (4,4 g, 55 mmol). Pak se po kapkách během 1 hodiny přidá roztok jodu (7,0 g, 28 mmol) v 350 ml ethylacetatu. Získaná suspenze se míchá 1 hodinu a potom se zpracuje s 200 ml 1 M HCl, zfiltruje se a získá se tak 7,0 g (64 %) fenylesteru [4-kyan-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny ve formě bezbarvého pevného produktu. Filtrát se extrahuje 1 l ethylacetatu, organická fáze se promyje vodným NaHCO₃, vysuší se Na₂SO₄, zfiltruje se a zahuštěním se získá dalších 2,8 g fenylesteru [4-kyan-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,95 (s, 1H), 7,35 (t, 2H, J=8,4 Hz), 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J=8,0 Hz), 6,78 (t, 2H, J=8,6 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H) ppm; MS(APCI, m/z): 398 [M+H]⁺.

Fenylester (4-kyan-3-merkapto-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny

Ke směsi fenylesteru [4-kyan-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny (1,0 g, 2,5 mol), kyseliny trifluoroctové (26 ml) a anisolu (2,7 g, 25 mmol) se při 0 °C přidá octan rtuťnatý (0,80 g, 2,5 mmol). Tato směs se nechá přes noc ohřát na teplotu místnosti. Po zahuštění ve vakuu se směs zředí 100 ml vody a 100 ml ethylacetatu. Pak se pomalu nechá probublávat sirovodík až do ukončení srážení solí rtuti. Směs se pak zředí solným roztokem, extrahuje se 3 x 200 ml ethylacetatu, spojené organické vrstvy se zfiltrují přes celit, vysuší se Na₂SO₄, zfiltrují se a zahuštěním ve vakuu se získá 0,70 g (100 %) fenylesteru (4-kyan-3-merkapto-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny ve formě bezbarvého

pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 7,47 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,35-7,30 (m, 3H) ppm; MS (APCI, m/z): 276 $[\text{M-H}]^-$.

Fenylester (4-karbamoyl-3-merkaptotiothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny

Směs fenylesteru (4-kyan-3-merkaptotiothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (0,70 g, 2,5 mmol), 2,6-di-terc.butyl-4-methylfenolu (BHT) (jeden krystal) a koncentrované kyseliny sírové (3 ml) se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ledovou vodou, extrahuje se 3 x ethylacetatem, spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se pak rozpustí při 0 °C v 10 ml ethanolu a pak se zpracuje s 0,096 g (2,5 mmol) NaBH_4 . Pak se reakční směs míchá 30 minut a potom se okyselí 1 M HCl , extrahuje se do ethylacetatu, vysuší se Na_2SO_4 , zfiltruje se a zahuštěním ve vakuu se získá 0,60 g (81 %) fenylesteru (4-karbamoyl-3-merkaptotiothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny ve formě žlutého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 13,0 (s, 1H), 11,0-10,9 (bs, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,47 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,37-7,30 (m, 4H) ppm; MS (APCI, m/z): 296 $[\text{M+H}]^+$.

Příklad 4

5-[3-(3-chlor-4-fluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-benzyl-sulfanyl)-tiothiazol-4-karboxamid

Ke směsi fenylesteru (4-karbamoyl-3-merkaptotiothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny v 0,5 ml DMF se přidá 4-methylbenzylchlorid (0,036 g, 0,25 mmol) a potom N,N -diisopropylethylamin (0,033 g, 0,25 mmol). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a pak se přidá tetrahydrofuran (1 ml) a potom 3-chlor-4-fluorbenzylamin (0,081 g, 0,51 mmol). Potom se reakční směs míchá 24 hodin při

45 °C, pak se zředí 1 M HCl, extrahuje se 3 x ethylacetatem, spojené organické vrstvy se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Přečištěním zbytku radiální chromatografií na silikagelu s použitím ethylacetatu-hexanu jako elučního prostředku se získá ve formě bezparvého pevného produktu 26 mg 5-[3-(3-chlor-4-fluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamidu. Retenční čas při HPLC: 4,9 min. ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 7,95 (bs, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J=2, 7,2$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,11 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,01 (bs, 2H), 4,48 (m, 4H), 2,28 (s, 3H) ppm; MS (APCI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příprava 5

Benzylester 2-kyan-acetimidové kyseliny

K roztoku HCl v etheru (4,00 l, 1 M, 4,00 mol) se přidá ohřátý (tekutý) nitril kyseliny malonové (252 ml, 4,00 mol). Po rozpuštění se roztok ochladí na 10 °C. Pak se přidá benzylalkohol (414 ml, 4,00 mol) a směs se míchá 0,5 hodiny při 10 °C. Pak se reakční baňka umístí do chladničky a ponechá se v ní 4 dny při 5 °C. Vzniklý pevný podíl se za chladu odfiltruje, promyje se chladným etherem (1,5 l) a sušením ve vakuu (40 mm Hg) po 1 hodinu se získá 545 g (2,59 mol, 65 %) Pinnerova aduktu ve formě bílé pevné hmoty. Pak se provede následujícím způsobem neutralizace této HCl sole. Připraví se roztok uhličitanu draselného (359 g, 2,59 mol) ve vodě a ochladí se na 5 °C. Tento roztok se vnese do dělicí nálevky celé umístěné v ledové lázni dokud teplota extrakčního prostředku nedosáhne 5 °C. Pak se do děličky vnese Pinnerův adukt (545 g, 2,59 mmol) a obsah se v děličce intenzivně protřepává 5 minut. Vodná vrstva se odstraní a organická vrstva se oddělí, a suspendované částice se odfiltrují. Pak se organická vrstva opět vnese do děličky, protřepe se se solným

roztokem a ponechá se v klidu aby bylo možné úplně oddělit vrstvu solného roztoku. Pak se organická vrstva zahustí na rotační odparce a nestabilní produkt (327 g, 1,88 mmol, 73 %) se ihned použije v dalším stupni.

Fenoxycarbonylisothiokyanat

Suspenze KSCN (80 g, 823 mmol, z lahve dosud neotevřené) v ethylacetatu (2 l) se intenzivně míchá přes noc v atmosféře dusíku tak aby došlo k rozmělnění KSCN. Získaná jemná suspenze se pak po kapkách zpracuje během 1 hodiny s fenylchlorformiátem (100 ml, 800 mmol). Reakční směs se pak míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se míchá 8 hodin při 5 °C. Vzniklý KCl se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce, přičemž se dbá, aby teplota produktu nepřevýšila teplotu místnosti. Pak se zbytek opět rozpustí v etheru (2 l), další vzniklá sraženina se odfiltruje a odstraní, a etherický roztok se opět zahustí za sníženého tlaku s tím, aby teplota produktu nepřevýšila teplotu místnosti. Zbytek se rozpustí v hexanu (2 l), další vzniklá sraženina se odfiltruje a odstraní a hexanový roztok se opět zahustí za sníženého tlaku, přičemž se opět dbá na to, aby teplota produktu nepřevýšila teplotu místnosti. Tímto způsobem připravený produkt (101 g, 564 mmol, 68 %) má vysokou čistotu a může být uchováván při -5 °C několik dní a nebo několik hodin při teplotě místnosti, ale obvykle se rychle zpracuje tak jak je popsáno v tomto příkladě. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,21 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 120,75, 126,77, 129,65, 150,46 ppm; IR (v čistém stavu) 1190, 1232, 1491, 1590, 1751, 1960 cm^{-1} .

Benzylester 2-kyan-3-merkapt-3-fenoxycarbonylamino-
-akrylimidové kyseliny

K míchanému roztoku benzylesteru 2-kyan-acetimidové kyseliny (327 g, 1,88 mol) o teplotě 0 °C v acetonitrilu (1 l), se přidá při teplotě 0 °C roztok fenoxycarbonylisothiokyanátu (353 g, 1,97 mol) v acetonitrilu (1 l). Pak se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakční směs se potom umístí do chladničky a udržuje se 48 hodin při 5 °C. Pevný produkt se odfiltruje, stlačí se, a promyje se při 20 °C acetonitrilem (3 x 200 ml). Relativně stabilním pevným produktem se nechá procházet vzduch a dalším sušením ve vysokém vakuu se získá žlutý pevný produkt (282 g, 798 mmol, 42 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5,39 (s, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 7H), 10,23 (široký s, 1H), 10,67 (s, 1H), 12,19 (široký s, 1H) ppm; MS(APCI, m/z): 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Fenylester (3-benzyloxy-4-kyan-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny

K suspenzi aduktu, benzylesteru 2-kyan-3-merkapt-3-fenoxycarbonylamino-akrylimidové kyseliny (282 g, 798 mmol) v acetonitrilu (2 l) o teplotě 0 °C se přidá pyridin (129 ml, 1,60 mol). Potom se přidá během 15 minut roztok bromu (41,1 ml, 798 mmol) v acetonitrilu (200 ml). Reakční směs se pak míchá jednu hodinu při 0 °C a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se směs umístí do chladničky a udržuje se přes noc při teplotě 5 °C. Pevný produkt se odfiltruje a promyje se etherem (1 l) o teplotě 0 °C a pevným produktem v nálevce se nechá procházet 4 hodiny vzduch. Pak se k pevnému produktu přidá voda (1 l), směs se intenzivně míchá 1 hodinu, zfiltruje se a pevným produktem se opět nechá procházet přes noc vzduch a získá se tak bílý pevný produkt (320 g, čistý, obsahující však ještě podíl vody), který se použije

v následujícím stupni. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5,35 (s, 2H), 7,25-7,45 (m, 10H), 13,20 (široký s, 1H) ppm; MS(APCI, m/z): 350 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Fenylester (4-karbamoyl-3-hydroxy-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny

K vlhkému pevnému fenylesteru (3-benzyloxy-4-
-kyan-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (320 g) se pomalu během 1,5 hodiny přidá koncentrovaná kyselina sírová (650 ml). Pak se přidá další podíl koncentrované kyseliny sírové (100 ml) a směs se míchá další 3 hodiny. Viskózní roztok se pak zředí pomalým přidáváním ledu (2000 g) a pak se intenzivně míchá další 2 hodiny. Kyselina se částečně odstraní tak, že suspenze se rozplní do osmi nádobek pro odstředování a odstřeďuje se 45 minut při 3000 otáčkách/min a při teplotě 21 °C. Pak se vodná vrstva odstraní, přidá se další čistá voda, pelety se resuspendují a postup odstředování se opakuje. Po provedení 7 cyklů ředění/odstředování/opětovné ředění, kdy se hodnota pH vodné vrstvy zvýší na ~ 4, se pevný podíl oddělí a vysuší se vzduchem, který se nechá dva dny procházet filtračním koláčem v nálevce. Pevný produkt částečně zbavený vlhkosti se rozmělní, vnese se na filtr a opět se jím nechá procházet další den vzduch. Tento postup se opakuje až do získání suchého, tříslově zbarveného pevného produktu (234 g, 105 % pro oba stupně, s obsahem menších množství nečistot, které však neinterferují patrným způsobem v následujících stupních). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,00 (široký s, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,92 (s, 1H); MS(APCI, m/z): 184 $[\text{M}-(\text{H} \text{ a } \text{PhOH})]^-$.

Fenylester [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

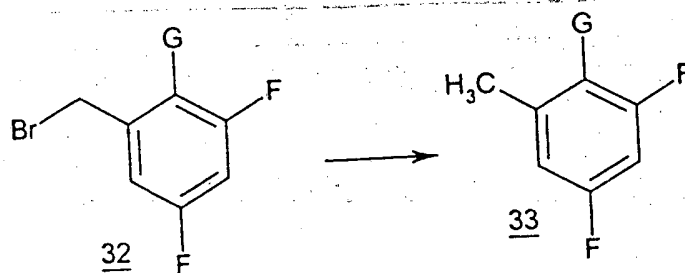
K suspenzi fenylesteru (4-karbamoyl-3-hydroxy-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (1,77 g, 6,23 mmol), trifenylfosfinu (1,99 g, 7,59 mmol), o,o'-difluor-p-methylbenzylbenzylalkoholu (1,00 g, 6,32 mmol) v THF (21 ml) se přidá o něco rychleji než po kapkách diisopropylazodikarboxylat (DIAD, 1,49 ml, 7,59 mmol). Pak se reakční směs zahřeje k vyčeření. Po 15 minutách promíchávání se hlavní podíl THF odpaří na rotační odparce a přečištěním surové směsi na silikagelu s použitím směsi chloroform/aceton/ kyselina octová (98,5/0,75/0,75) jako elučního prostředku se získá bílý pevný produkt (802 mg, 1,91 mmol, 30 %).

Příklad 5

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

K suspenzi fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny (125 mg, 0,298 mmol) v THF (1 ml) se přidá 1-(3-aminopropyl)-4-methylpiperazin (70 mg, 0,45 mmol). Tato směs se protřepává přes noc při 50 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti a rovnou se zpracuje radiální chromatografií s použitím směsi chloroform/methanol/koncentrovaný hydroxid amonný (50/5/1) za výtěžku bílého pevného produktu (121 mg, 0,251 mmol, 84 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72 (t, J=5,81 Hz, 2H), 2,20-2,85 (m, 10H), 2,28 (s, 3H překrytý na multiplet od 2,20-2,85), 2,35 (s, 3H překrytý na multiplet od 2,20-2,85), 3,39 (t, J=5,4 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,74 (široký s, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H) 7,58 (široký s, 1H), 11,01 (široký s, 1H ppm; MS(APCI, m/z): 483 [M+H]⁺.

Syntézy charakteristických fluortoluenových derivátů



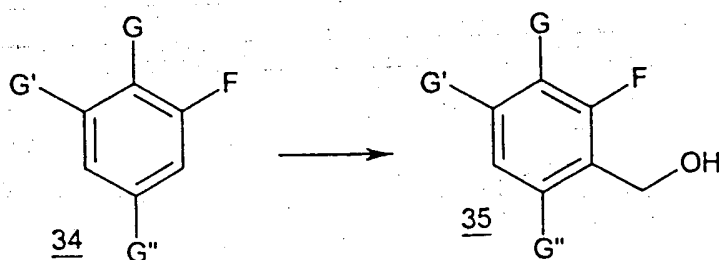
1,3-difluor-5-methyl-benzen (G=H)

Směs 1-brommethyl-3,5-difluor-benzenu (75 g, 0,362 mol), Pd/C (5 %, 5 g) a octanu sodného (208 g, 2,54 mol) v etheru (300 ml) se zpracuje s plyným vodíkem (50 psi) v Parkerově třepačce při době zpracování 2 dny. Směs se pak zfiltruje přes celit a organický roztok se třikrát promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodné podíly se promyjí etherem a spojené organické podíly se vysuší (MgSO_4), zfiltrují se a částečně se zahustí odpařením s použitím chladicí vodní lázně. Získaný těkavý produkt je ve formě směsi s etherem který byl vyhodnocen (~ 3:2 ether:produkt, hmotn./hmotn.) integrací křivek ^1H NMR, aby mohl být vypočten skutečný výtěžek (45,5 g, 0,355 mol, 98 %) produktu pro úpravu množství činidel v dalších reakcích. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (s, 3H, 6,51-6,56 (m, 1H), 6,58-6,60 (m, 2H) ppm.

1,2,5-trifluor-3-methyl-benzen (G=F)

Titulní sloučenina se připraví z 1-brommethyl-2,3,5-trifluor-benzenu způsobem podobným způsobu uvedenému výše pro přípravu 3,5-difluortoluenu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; MS (APCI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Syntézy charakteristických benzylalkoholů pro konverzi na R³



(2,6-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol ($G=H$, $G'=Me$, $G''=F$)

Roztok 1,3-difluor-5-methyl-benzenu (45,5 g, 0,355 mol, ve směsi s malým objemem etheru) v suchém THF (1,77 l) se v atmosféře dusíku ochladí na -78°C a pak se zpracuje po kapkách s BuLi (142 ml 2,5 M roztoku v hexanech, 0,355 mol). Zpracovaný roztok se míchá dalších 25 minut a pak se zpracuje s DMF (27,5 ml, 0,355 mol). Pak se roztok dále míchá 45 minut a potom se zpracuje s kyselinou octovou (40,6 ml, 0,71 mol) a baňka se z lázně o teplotě -78°C vyjme. Směs se pak míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a potom se postupně zpracuje s vodou (300 ml) a MeOH (300 ml). Pak se po částech přidá NaBH_4 (26,8 g, 0,71 mol) a reakční směs se míchá 1 hodinu. Baňka se pak vnese do ledové lázně a směs se zpracuje s 6 N HCl až pH roztoku dosáhne ~ 5 . Pak se směs zahustí na rotační odparce a odstraní se tak THF a MeOH a produkt se extrahuje etherem, promyje se několikrát malými objemy vody a jednou se promyje solným roztokem. Etherová vrstva se vysuší (MgSO_4), zfiltruje se a zahuštěním se získá olej ((45 g, 0,285 mol, 80 %) který při stání v chladničce tuhne. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,75 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 4,72 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J=7,9$ Hz, 2H) ppm.

(2,3,6-trifluor-4-methyl-fenyl)-methanol ($G=F$, $G'=Me$, $G''=F$)

Titulní sloučenina se připraví z 1,2,5-trifluor-3-
~~-methyl-benzenu způsobem podobným způsobu pro přípravu (2,6-~~
~~-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu uvedenému výše.~~ ^1H NMR (400
MHz, CDCl_3) δ 1,87 (široký s, 1H), 2,28 (d, $J=1,9$ Hz, 3H), 4,74
(s, 2H), 6,68-6,72 (m, 1H) ppm.

(4-brom-2,6-difluor-fenyl)-methanol ($G=\text{H}$, $G'=\text{Br}$, $G''=\text{F}$)

Titulní sloučenina se připraví z 1-brom-3,5-difluor-
-benzenu způsobem podobným způsobu pro přípravu (2,6-
-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu uvedenému výše
s následujícími výjimkami: místo BuLi se použije lithium-
diisopropylamid (LDA) a doba deprotonace se prodlouží na 45
minut. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,71
(d, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H) ppm.

(4-brom-2,3,6-trifluor-fenyl)-methanol ($G=\text{F}$, $G'=\text{Br}$, $G''=\text{F}$)

Titulní sloučenina se připraví z 1-brom-2,3,5-trifluor-
-benzenu způsobem podobným způsobu pro přípravu (2,6-
-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu uvedenému výše
s následujícími výjimkami: místo BuLi se použije
lithiumdiisopropylamid (LDA) a doba deprotonace se prodlouží
na 45 minut. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,89 (t, $J=6,5$ Hz, 1H),
4,75 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H) ppm.

(3-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol ($G=\text{Cl}$, $G'=\text{H}$, $G''=\text{F}$)

Titulní sloučenina se připraví z 1-chlor-2,4-difluor-
-benzenu způsobem podobným způsobu pro přípravu (2,6-
-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu uvedenému výše. ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 1,90 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 6,87 (app. dt, $J=1,8$ 8,9 Hz, 1H).

(2-fluor-4,6-dimethyl-fenyl)-methanol ($G=H$, $G'=Me$, $G''=Me$)

Roztok N,N,N',N'-tetramethylethylenediaminu (13,4 ml, 88,6 mmol) v THF (115 ml) se ochladí na -78°C a zpracuje se se sek.Buli (68,2 ml 1,3 M roztoku cyklohexanu, 88,6 mmol). Vzniklý žlutý roztok se míchá 20 minut při -78°C a pak se zpracuje s roztokem 1-fluor-3,5-dimethyl-benzenu (10,0 g, 80,5 mmol) v THF (56 ml). Tato směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78°C a potom se zpracuje s roztokem DMF (6,86 ml, 88,6 mmol) v THF (26 ml). Červenavě hnědá směs se pak míchá další 1 hodinu a potom se zpracuje s HOAc (10 ml) a vodou (200 ml). Takto zpracovaná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, extrahuje se etherem (500 ml) a vodná vrstva se extrahuje dalším etherem (2 x 300 ml). Spojené organické extrakty se postupně promyjí 0,2 M HCl (2 x 200 ml), vodou (500 ml) a solným roztokem (300 ml). Organická vrstva se pak vysuší (MgSO_4) a zahuštěním se získá ve formě čirého oleje aldehyd (11,9 g, 78,2 mmol, 97 %). Aldehyd se pak rozpustí v THF (100 ml), MeOH (100 ml) a vodě (100 ml) a pak se zpracuje s NaBH_4 (2,96 g, 78,2 mmol) přidávaným po částech. Tato směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se zahustí za sníženého tlaku aby se odstranil THF a MeOH. Zbylá vodná vrstva se extrahuje dvakrát etherem (600 ml a 200 ml) a spojené organické podíly se postupně promyjí 0,1 M HCl (300 ml) a solným roztokem (300 ml). Organická vrstva se pak vysuší (MgSO_4) a zahuštěním se získá olej (10,8 g, 70,4 mmol, 90 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,28 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,71 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H) ppm.

(2-fluor-4-methyl-fenyl)-methanol ($G=H$, $G'=Me$, $G''=H$)

Roztok 4-brom-3-fluortoluenu (12,2 g, 64,7 mmol) v THF (170 ml) se ochladí na -78°C a zpracuje se po kapkách s BuLi (25,9 ml 2,5 M roztoku v hexanech, 65 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a pak se roztok zpracuje s N,N-dimethylformamidem (DMF) (5,5 ml, 71 mmol) a míchá se dalších 30 minut, načež se přidá kyselina octová (12 ml). Pak se baňka vyjme z chladicí lázně a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Pak se přidá voda a produkt se extrahuje etherem. Organická vrstva se postupně promyje zředěnou HCl a solným roztokem a pak se vysuší (MgSO_4) a zahustí se. Celý postup se opakuje (s použitím 11,8 g 4-brom-3-fluortoluenu) a spojený produkt se podrobí následující redukci: aldehyd (17,6 g, 127 mmol) se rozpustí v THF (165 ml), v MeOH (165 ml) a ve vodě. Pak se přidá po částech a během několika minut (vývoj plynů, exotermní průběh) NaBH_4 (5,3 g, 140 mmol) a reakční směs se míchá 2 hodiny. Pak se reakční směs zředí velkým objemem etheru a zpracuje se se zředěnou HCl aby se ukončila reakce. Vrstvy se pak oddělí a organická vrstva se vysuší (MgSO_4) a jejím zahuštěním se ve formě oleje získá požadovaný produkt (17,0 g, 121 mmol, 95 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,86 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H) ppm.

(4-chlor-2,5-difluor-fenyl)-methanol

Ke směsi kyseliny 4-chlor-2,5-difluor-benzoové (15 g, 78 mmol), tetrahydrofuranu (THF) (75 ml) a trimethylboratu (26 ml, 230 mmol) se přidá komplex boran-methylsulfid (86 ml, 86 mmol, 10 M roztok v DMSO) a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá další podíl komplexu boran-methylsulfid (2,47 ml, 24,7 mmol) aby se uspišil konec reakce. Pak se směs vlije do 1 M vodného NaOH, směs se extrahuje 3 x

etherem a spojené organické podíly se vysuší bezvodým MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Triturací pevného zbytku směsí ether-hexan se získá 14 g (4-chlor-2,5-difluor-fenyl)-methanolu ve formě bezbarvého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (dd, 1H, $J=6, 8,8$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J=6, 9,2$ Hz), 4,71 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 1,80 (t, 1H, $J=6,0$ Hz) ppm.

Terc.butyl-(2,3-difluor-benzyloxy)-dimethyl-silan

K roztoku (2,3-difluor-fenyl)-methanolu (5,0 g, 35 mmol), imidazolu (4,9 g, 72 mmol) a DMF (40 ml) se přidá terc.butyl-dimethylchlorsilan (5,4 g, 36 mmol). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a potom se rozdělí mezi 400 ml etheru a 100 ml vody. Organická vrstva se promyje dvakrát vodou, vysuší se MgSO_4 , zfiltruje se a jejím zahuštěním ve vakuu se získá 6,8 g terc.butyl-(2,3-difluor-benzyloxy)-dimethyl-silanu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) ppm.

Terc.butyl-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-dimethyl-silan

K roztoku TMEDA (3,9 ml, 3,0 g, 26 mmol) v THF (33 ml) se při -78°C přidá sek.butyllithium (20 ml, 1,3 M roztok v hexanu, 26 mmol). Po 20 minutách míchání se přidá po kapkách roztok terc.butyl-(2,3-difluor-benzyloxy)-dimethyl-silanu (6,0 g, 23 mmol) v 17 ml THF. Po 1 hodině míchání se tento roztok přidá po kapkách k roztoku methyljodidu (8 ml) v THF (40 ml) při teplotě -20°C . Reakční směs se míchá 18 hodin a potom se reakce přeruší přidávkem nasyceného vodného NH_4Cl , směs se extrahuje 3 x etherem a spojené organické podíly se vysuší MgSO_4 , zfiltrují se a zahuštěním ve vakuu se získá ve formě světležlutého oleje 6,6 g terc.butyl-(2,3-difluor-4-methyl-

-benzyloxy)-dimethyl-silanu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (app. t, 1H, $J=7,2$ Hz), 6,89 (app. t, 1H, $J=7,3$ Hz), 4,74 (s, 2H), 2,26 (d, 3H, $J=1,9$ Hz), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H) ppm.

(2,3-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol

K roztoku terc.butyl-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-dimethyl-silanu (6,5 g, 24 mmol) v THF (24 ml) se přidá tetrabutylamoniumfluorid (24 ml 1 M roztoku v THF, 24 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se vlije do vody, směs se pak okyselí se 1 M vodnou HCl, extrahuje se 3 x ethylacetatem a spojené organické vrstvy se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu (hexan-ethylacetat 10:1 až 2:1) a získá se tak ve formě světležlutého oleje (2,3-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol.

1-brom-2,5-difluor-4-methyl-benzen

Směs 2,5-difluortoluenu (25 g, 0,20 mol) a práškového železa (11 g, 0,2 mol) se ochladí na -5°C . Pak se přidá po kapkách brom takovým způsobem, aby vnitřní teplota reakční směsi nepřevýšila 0°C . Po 3 hodinovém míchání se směs zředí etherem, zfiltruje se a promyje se vodným roztokem thiosíranu sodného. Vodná vrstva se extrahuje etherem, spojené organické podíly se vysuší MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Destilací při atmosférickém tlaku se ve formě bezbarvého oleje (t.v. 180°C) získá 34 g 1-brom-2,5-difluor-4-methyl-benzenu. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (dd, 1H, $J=6,0, 8,5$ Hz), 6,93 (m, 1H), 2,23 (s, 3H) ppm.

(2,5-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol

Směs 1-brom-2,5-difluor-4-methyl-benzenu (3,3 g, 16 mmol) a etheru (75 ml) se ochladí na -78°C a po kapkách se přidá roztok butyllithia v hexanu (5,4 ml, 2,5 M, 13,5 mmol). Po 1 hodině míchání se přidá dimethylformamid (1,1 ml, 14 mmol) a směs se míchá další 1 hodinu. Pak se směs zpracuje s 1 M HCl a s vodou, ohřeje se na teplotu místnosti a 3 x se extrahuje etherem. Spojené organické podíly se vysuší MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se zředí tetrahydrofuranem (50 ml) a potom se zpracuje s tetrahydroboratem sodným (0,50 g, 13,5 mmol) a ethanolem (2 ml). Potom se reakční směs míchá 30 minut, pak se opatrně zředí 0,5 M vodnou HCl, extrahuje se 3 x ethylacetatem a spojené organické podíly se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Rekrystalizací zbytku z hexanu se získá 1,24 g (54 %) (2,5-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu ve formě bezbarvého pevného produktu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (dd, 1H, $J=6,0, 9,2$ Hz), 6,84 (dd, 1H, $J=6,4, 10$ Hz), 4,68 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,23 (s, 3H), 1,76 (t, 1H, $J=6,0$ Hz) ppm.

(5-chlor-2-fluor-4-methyl-fenyl)-methanol

(5-chlor-2-fluor-4-methyl-fenyl)-methanol se připravím obdobným způsobem jako (2,5-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol ale s použitím 2-chlor-5-fluortoluenu jako výchozí složky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J=10$ Hz), 4,69 (s, 2H), 2,34 (s, 3H) ppm.

4-chlor-2,6-difluor-benzaldehyd

K roztoku 3,5-difluor-1-chlorbenzenu (5,0 g, 34 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) se při -78°C přidá roztok butyllithia v hexanu (12,1 ml, 2,5 M, 30 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a pak se přidá dimethylformamid (5,2 ml, 67

mmol) a se míchá další 1,5 hodiny. Pak se směs ohřeje na teplotu místnosti, zředí se etherem a vlije se do 150 ml 0,5 M vodné HCl. Vodná fáze se 3 x extrahuje etherem, spojené organické podíly se vysuší MgSO_4 , zfiltrují se a zahuštěním ve vakuu se získá ve formě bezbarvého pevného produktu 5,72 g (96 %) 4-chlor-2,6-difluor-benzaldehydu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, $J=7,9$ Hz) ppm.

(4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol

Ke směsi 4-chlor-2,6-difluor-benzaldehydu (5,7 g, 32 mmol), tetrahydrofuranu (150 ml) a ethanolu (20 ml) se přidá při 0 °C tetrahydroborat sodný (1,2 g, 32 mmol). Směs se míchá 30 minut, potom se ohřeje na teplotu místnosti, a pak se přidá další podíl tetrahydroboratu sodného (0,40 g, 11 mmol) k rychlejšímu dokončení reakce (podle TLC). Získaná směs se zahustí ve vakuu, zředí se etherem a opatrně se zpracuje s 1 M vodnou HCl. Vodná fáze se pak extrahuje 3 x etherem a spojené organické podíly se vysuší MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Triturací zbytku s pentanem se ve formě bezbarvého pevného produktu získá 4,8 g (83 %) (4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, 2H, $J=7,1$ Hz), 4,73 (s, 2H) ppm.

Obecný způsob přípravy isothiazol-fenylkarbamátů:

Fenylester [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

Ke směsi fenylesteru (4-karbamoyl-3-hydroxy-isothiazol-5-yl)-karbamové kyseliny (2,1 g, 7,6 mmol), (2,5-difluor-4-methyl-fenyl)-methanolu (1,2 g, 7,6 mmol), trifenylfosfinu (2,1 g, 8,0 mmol) a tetrahydrofuranu (19 ml) se přidá

diethylazodikarboxylat (1,3 ml, 8,0 mmol). Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a pak se přidá další (2,5-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol (0,24 g, 1,5 mmol), trifenyfosfin (0,42 g, 1,6 mmol) a diethylazodikarboxylat (0,30 ml, 1,8 mmol) a směs se míchá 1 hodinu. Po zahuštění ve vakuu se směs přečistí chromatografií na silikagelu s použitím směsi aceton-kyselina octová-methylenchlorid (0,5 %, 0,5 %, 99 %) jako elučního prostředku a po trituraci směsí ether-hexan se získá ve formě bezbarvého pevného produktu 1,1 g (35 %) fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny. Retenční čas HPLC: 4,8 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,20 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J=6,0$, 9,2 Hz), 7,00 (dd, 1H, $J=6,4$, 10 Hz), 5,49 (s, 2H), 2,24 (s, 3H) ppm.

Fenylester [4-karbamoyl-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 s tím, že se použije (2,3-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol a ve formě bezbarvého pevného produktu se získá 1,7 g (57 %) fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny.

Retenční čas HPLC: 4,8 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,38 (s, 1H), 7,40 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,14 (b, 1H), 7,11 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,94 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 5,6 (b, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,31 (d, 3H, $J=1,7$ Hz) ppm.

Fenylester [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 s tím, že se použije (2,5-difluor-4-chlor-fenyl)-methanol a ve formě bezbarvého pevného produktu se získá 0,86 g (26 %) fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny.

Retenční čas HPLC: 4,8 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,51 (s, 2H) ppm.

Fenylester [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 s tím, že se použije (2,6-difluor-4-chlor-fenyl)-methanol a ve formě bezbarvého pevného produktu se získá 0,86 g (26 %) fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny.

Retenční čas HPLC: 4,5 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) δ 7,31 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,18 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 6,92 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 5,45 (s, 2H) ppm.

Obecný způsob přípravy isothiazol-močovin

Příklad 6

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Směs fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny (0,34 g, 0,81 mmol), 4-pyrrolidinbutylaminu (0,12 g, 0,81 mmol) a tetrahydrofuranu (2,8 ml) se protřepává 24 hodin při 45-50 °C.

Směs se pak zahustí a přečištěním radiální chromatografií (deska 4 mm, CH₃OH-CHCl₃-NH₄OH (10:89:1) až (15:84:1)), se získá 0,31 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvého pevného produktu. Tento produkt se rozpustí v asi 10 ml směsi methanol-chloroform 4:1 při teplotě -10 °C a zpracuje se s roztokem kyseliny methansulfonové (0,043 ml v 0,5 ml CH₃OH). Směs se míchá 5 minut, potom se zahustí ve vakuu a triturací zbytku směsí methanol-ether se ve formě bezbarvého pevného produktu získá 0,35 g titulní sloučeniny. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6,74 (dd, 1H, J=6,0, 9,6 Hz), 6,63 (dd, 1H, J=6,4, 10,4 Hz), 4,61 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 2H) ppm; MS (APCI, m/z): 468 [M+H]⁺.

Příklad 7

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 5-amino-1-piperidin-1-yl-pentan-2-olu. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (dd, 1H, J=6,0, 9,2 Hz), 7,05 (dd, 1H, J=6,0, 10,0 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,23 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,7-2,4 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 1,8-1,4 (m, nH) ppm; MS (APCI, m/z): 512 [M+H]⁺.

Příklad 8

(R)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-hydroxy-pyrrolidin-1-yl]-butyl}-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a (R)-1-(4-amino-butyl)-pyrrolidin-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,2 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (dd, 1H, $J=6,0, 9,2$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=6,0, 10,0$ Hz), 5,45 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H, $J=6,0, 10,4$ Hz), 2,78 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (m, 4H) ppm; MS (APCI, m/z): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 9

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N^1, N^1 -dimethyl-hexan-1,6-diaminu. Retenční čas HPLC: 3,4 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (dd, 1H, $J=6,0, 9,2$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=6,4, 10,0$ Hz), 5,45 (s, 2H), 3,19 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,35-1,33 (m, 4H) ppm; MS (APCI, m/z): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 10

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a (S)-[1-(4-amino-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanolu. Retenční čas

HPLC: 3,2 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (dd, 1H, $J=6,0$, 9,2 Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=6,4$, 10,0 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,24 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 2,02 (m, 1H), 1,88-1,56 (m, 7H) ppm; MS (APCI, m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 11

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-(4-amino-butyl)-piperidin-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (dd, 1H, $J=6,8$, 9,6 Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=5,6$, 10,0 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 1,99-1,87 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 6H) ppm; MS (APCI, m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 12

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N^1 -isopropyl-pentan-1,5-diaminu. Retenční čas HPLC: 3,4 min. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (dd, 1H, $J=5,7$, 9,0 Hz), 7,06 (dd, 1H, $J=6,3$, 10 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,23 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 2,93 (s, 1H, $J=6,3$ Hz), 2,70 (m, 2H), 2,27 (d, 3H, $J=1,8$ Hz), 1,7-

1,5 (m, 4H), 1,5-1,3 (m, 2H), 1,11 (d, 6H, $J=6,6$ Hz) ppm; MS (APCI, m/z): 470 $[M+H]^+$.

Příklad 13

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-(4-amino-butyl)-pyrrolidin-3,4-diolu. Retenční čas HPLC: 3,1 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,03 (t, 1H, $J=7,3$ Hz), 5,49 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,54 (bs, 4H) ppm; MS (APCI, m/z): 500 $[M+H]^+$.

Příklad 14

Methansulfonatová sůl 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-pyrrolidin-1-yl-pentan-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,1 min. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6,81 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 5,17 (s, 2H), 3,61 (bm, 1H), 3,47 (bm, 2H), 3,2-3,0 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,85-1,2 (m, 6H) ppm; MS (APCI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Příklad 15

Methansulfonatová sůl 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6. z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-pyrrolidin-1-yl-pentan-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (d, 2H, $J=6,4$ Hz), 5,51 (s, 2H), 3,64 (bm, 1H), 3,24 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,92 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,22 (m, 2H) ppm; MS (APCI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 16

Methansulfonatová sůl 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-pyrrolidin-1-yl-pentan-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (d, 2H, $J=6,4$ Hz), 5,51 (s, 2H), 3,64 (bm, 1H), 3,24 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,92 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,22 (m, 2H) ppm; MS (APCI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 17

5-(3-{4-[bis(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[(4-amino-butyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethanolu. Retenční čas HPLC: 3,1 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (dd, 1H, $J=6,0, 9,2$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=6,8, 9,6$ Hz), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, 4H, $J=5,6$ Hz), 3,28 (m), 2,74 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (d, 3H, $J=2,0$ Hz), 1,56 (m, 4H) ppm; MS (APCI, m/z): 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 18

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 8 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-(4-amino-butyl)-pyrrolidin-3,4-diolu. Retenční čas HPLC: min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (dd, 1H, $J=6,0, 9,2$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=6,8, 9,6$ Hz), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, 4H, $J=5,6$ Hz), 3,28 (m), 2,74 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (d, 3H, $J=2,0$ Hz), 1,56 (m, 4H) ppm.

Příklad 19

5-[3-(4-terc.butylamino-3-butyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 4-amino-1-terc.butylamino-butan-2-olu. Retenční čas HPLC: 3,3 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (dd, 1H, $J=6,8, 9,6$ Hz),

7,04 (dd, 1H, J=6,4, 10 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (t, 2H, J=7,6 Hz), 2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,12 (s, 9H) ppm; MS (APCI, m/z): 486 [M+H]⁺.

Příklad 20

Hydrochloridová sůl 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamidu

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)propylaminu. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6,86 (bm, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,4-2,6 (bm, 8H), 3,10 (b, 2H), 2,63 (b, 5H), 1,67 (m, 2H) ppm; MS (APCI, m/z): 503 [M+H]⁺.

Příklad 21

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropyl-amino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-isopropylamino-pentan-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,2 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,34 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,80 (s, 1H, J=6,0 Hz), 2,73 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,06 (d, 6H, J=6,0 Hz) ppm; MS APCI, m/z): 506 [M+H]⁺.

Příklad 22

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropyl-amino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-chlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-isopropylamino-pentan-3-olu. Retenční čas HPLC: 3,2 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,52 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,34 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,80 (s, 1H, $J=6,0$ Hz), 2,73 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,06 (d, 6H, $J=6,0$ Hz) ppm; MS APCI, m/z): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 23

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[4-(6-amino-hexyl)-piperazin-1-yl]-ethanolu. Retenční čas HPLC: 3,0 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (d, 1H, $J=6,4$, 9,6 Hz), 7,01 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,18 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 2,7-2,4 (bm, 8H), 2,50 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 4H) ppm; MS APCI, m/z): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 24

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 6 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[4-(6-amino-hexyl)-piperazin-1-yl]-ethanolu. Retenční čas HPLC: 3,0 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (d, 1H, $J=6,4$, 9,6 Hz), 7,01 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,18 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 2,7-2,4 (bm, 8H), 2,50 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 4H) ppm; MS APCI, m/z): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 25

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylaminu. MS (APCI, m/z): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 26

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylaminu. MS (APCI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 27

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N-isopropyl-pentan-1,5-diaminu. MS (APCI, m/z): 452 [M+H]⁺.

Příklad 28

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 4-pyrrolidin-1-yl-butylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (br.s, 4H), 1,83 (br.s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,46-2,52 (m, 6H), 3,28 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,94 (br.s, 1H), 10,83 (br.s, 1H) ppm; MS (APCI, m/z): 468 [M+H]⁺.

Příklad 29

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[4-(4-amino-butyl)-piperazin-1-yl]-ethanolu. MS (APCI, m/z): 527 [M+H]⁺.

Příklad 30

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-4-karbamoyl-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 4-pyrrolidin-1-yl-butylaminu. MS (APCI, m/z): 532 a 534 [M+H]⁺.

Příklad 31

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 5-amino-piperidin-1-yl-pentan-2-olu. MS (APCI, m/z): 512 [M+H]⁺.

Příklad 32

3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-4-karbamoyl-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylaminu. MS (APCI, m/z): 565 a 567 [M+H]⁺.

Příklad 33

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylaminu. MS (APCI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

Příklad 34

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-pyrrolidin-1-yl-pentan-3-olu. MS (APCI, m/z): 498 $[M+H]^+$.

Příklad 35

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 4-pyrrolidin-1-yl-butylaminu. MS (APCI, m/z): 486 $[M+H]^+$.

Příklad 36

5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-

-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
1-amino-5-pyrrolidin-1-yl-pentan-3-olu. MS (APCI, m/z): 516
[M+H]⁺.

Příklad 37

5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-ureido}-3-(2,3,6-
-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-
-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-ethylaminu. MS (APCI, m/z): 472
[M+H]⁺.

Příklad 38

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-
-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-
-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
N,N-dimethyl-butan-1,4-diaminu. MS (APCI, m/z): 460 [M+H]⁺.

Příklad 39

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-
-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-
-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
N,N-dimethyl-propan-1,3-diaminu. MS (APCI, m/z): 446 [M+H]⁺.

Příklad 40

5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 1-amino-5-isopropylamino-pentan-3-olu. MS (APCI, m/z): 504 [M+H]⁺.

Příklad 41

5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N-isopropyl-propan-1,3-diaminu. MS (APCI, m/z): 460 [M+H]⁺.

Příklad 42

5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 4-(4-methylzin-1-yl)-butylaminu. MS (APCI, m/z): 515 [M+H]⁺.

Příklad 43

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[4-(4-amino-butyl)-piperazin-1-yl]-ethanolu. MS (APCI, m/z): 545 [M+H]⁺.

Příklad 44

5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-pyrrolidin-1-yl-propylaminu. MS (APCI, m/z): 472 [M+H]⁺.

Příklad 45

5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 5-amino-1-piperidin-1-yl-pentan-2-olu. MS (APCI, m/z): 530 [M+H]⁺.

Příklad 46

5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-

-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a

2-[(4-amino-butyl)-ethyl-amino]-ethanolu. MS (APCI, m/z): 504

[M+H]⁺.

Příklad 47

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-4-karbamoyl-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylaminu. MS (APCI, m/z): 547 a 549 [M+H]⁺.

Příklad 48

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylaminu. MS (APCI, m/z): 454 [M+H]⁺.

Příklad 49

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-

-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
N,N-dimethyl-butan-1,4-diaminu. MS (APCI, m/z): 442 [M+H]⁺.

Příklad 50

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-
-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
N,N-dimethyl-propan-1,4-diaminu. MS (APCI, m/z): 428 [M+H]⁺.

Příklad 51

3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [3-(4-brom-2,3,6-trifluor-
benzyloxy)-4-karbamoyl-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
4-pyrrolidin-1-yl-butylaminu. MS (APCI, m/z): 550 a 552 [M+H]⁺.

Příklad 52

5-[3-(3-methylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-
-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a
N-methyl-propan-1,3-diaminu. MS (APCI, m/z): 432 [M+H]⁺.

Příklad 53

5-[3-(3-amino-propyl)-3-methyl-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N-methyl-propan-1,3-diaminu. MS (APCI, m/z): 432 [M+H]⁺.

Příklad 54

5-[3-(4-diethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N,N-diethyl-butan-1,4-diaminu. MS (APCI, m/z): 488 [M+H]⁺.

Příklad 55

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 3-pyrrolidin-1-yl-propylaminu. MS (APCI, m/z): 454 [M+H]⁺.

Příklad 56

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a N,N-diethyl-butan-1,4-diaminu. MS (APCI, m/z): 476 [M+H]⁺.

Příklad 57

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu podle příkladu 1 z fenylesteru [4-karbamoyl-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-karbamové kyseliny a 2-[(4-amino-butyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethanolu. MS (APCI, m/z): 502 [M+H]⁺.

Následující specifické sloučeniny se připraví s použitím obecných způsobů přípravy popsaných výše s pomocí schémat 1-5 a s pomocí specifických způsobů syntézy popsaným výše formou příprav a příkladů.

(3-terc.butyl-isothiazol-5-yl)-(6,7-dimethoxy-chinolin-4-yl)-amin;

3-ethylsulfanyl-5-(3-hexyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-benzyl-ureido)-3-ethylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;

3-ethylsulfanyl-5-(3-ethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-ethylsulfanyl-5-[(pyrrolidin-1-karbonyl)-amino]-isothiazol-4-karboxamid;

- 5-(3-butyl-ureido)-3-ethylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-propylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3-methyl-ureido)-3-propylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3-butyl-ureido)-3-propylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3-methyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-isopropylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 3-pentylsulfanyl-5-ureido-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-benzylsulfanyl-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-
-karboxamid;
- ethylester (3-butoxy-4-karbamoyl-isothiazol-5-yl)-
karbamové kyseliny;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-fenethylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-4-
karboxamid;
- 3-(4-chlor-butylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
isothiazol-4-karboxamid;
- 3-butoxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-butylsulfanyl-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
karboxamid;
- 3-cyklohexylsulfanyl-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-
karboxamid;

30.11.00

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-methyl-butylsulfanyl)-
isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-pentyloxy-isothiazol-4-
karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-prop-2-ynylsulfanyl-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-heptylsulfanyl-isothiazol-4-
karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-isobutylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3-methyl-ureido)-3-fenylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-hydroxy-butylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-amino-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

3-propoxy-5-(3-propyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-butyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-ethyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-pentyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-hexyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

5-[(azetidin-1-karbonyl)-amino]-3-propoxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

piperidin-1-karboxylová kyselina-(4-carbamoyl-3-propoxy-
isothiazol-5-yl)-amid;

5-(3-fenethyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

3-propoxy-5-[(pyrrolidin-1-karbonyl)-amino]-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-methylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-cyklopentylsulfanyl-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-(3-benzyl-ureido)-3-propoxy-isothiazol-4-karboxamid;

30.11.00

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(naftalen-1-ylmethylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-[4-karbamoyl-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-3-
-ylsulfanyl]-propionová kyselina;

3-propoxy-5-ureido-isothiazol-4-karboxamid;

3-propoxy-5-(3-pyridin-3-yl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methyl-pentylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-butyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-acetylamino-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;

5-benzoylamino-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;

3-decyloxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

morfolin-4-karboxylová kyselina-(4-karbamoyl-3-
-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-amide;

5-[3-(2-hydroxy-ethyl)ureido]-3-pentylsulfanyl-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-[(3-hydroxy-azetidin-1-karbonyl)-amino]-3-
-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-pentylsulfanyl-5-(3-propyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-hexyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-heptyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3-Furan-2-ylmethyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-oktyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-allyloxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-nonyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(naftalen-2-ylmethylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-methyl-but-2-enyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-fenyl-allyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-pent-2-enyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-methyl-allyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-benzyloxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-fenetyloxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2-cyklohexyl-ethoxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-ethyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;



5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-methoxy-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-pentylsulfanyl-5-(3-thiofen-2-ylmethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-methyl-butyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-butyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-methoxy-propyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

4-hydroxy-piperidine-1-karboxylová kyselina-
-(4-karbamoyl-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-amid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-trifluormethyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(naftalen-2-ylmethoxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-heptyloxy-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3,5-dimethyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

methylester [3-(4-karbamoyl-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-
-yl)-ureido]-octové kyseliny;

5-[3-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;



5-[(2,5-dihydro-pyrrol-1-karbonyl)-amino]-3-
-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;
5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-pentylsulfanyl-5-[3-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-
ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(2-kyan-ethyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-allyl-ureido)-3-pentylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-hexylsulfanyl-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-hexylsulfanyl-5-(3-propyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-fluor-benzyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;
3-(3,5-difluor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-butyl-ureido)-3-heptyloxy-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3-chlor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-jod-benzyloxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-fenoxy-propoxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-fenoxy-butoxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-m-tolyl-propoxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-(5-kyan-pentyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-methoxy-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(5-chlor-pentyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-(4-kyan-butoxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-(3-butyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-pentylsulfanyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-ureido]-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-{3-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl-ethyl)-ureido]}-3-
-pentylsulfanyl-isothiazol-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-(3-butyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

2-[4-karbamoyl-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-3-
yloxy]-ethyl ester benzoové kyseliny;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-fenoxy-ethoxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(3-benzyloxy-propoxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3,3-difenyl-propoxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

30.11.90

- 3-(6-chlor-hexyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-ethoxy-ethoxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-vinyl-benzyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;
- 3-cyklohexylmethoxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-fenyl-butoxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-[3-(3-methoxy-fenyl)-propoxy]-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,5-dimethyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-hexylsulfanyl-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-hexylsulfanyl-5-[3-(4-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-
-4-karboxamid;
- 3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-benzylsulfanyl-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-benzylsulfanyl-5-(3-benzyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 3-benzylsulfanyl-5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-benzylsulfanyl-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 3-hexylsulfanyl-5-(3-pentyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;
- 3-Hexylsulfanyl-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;



3-hexylsulfanyl-5-[3-(3-methyl-butyl)-ureido]-isothiazol-
-4-karboxamid;
5-(3-ethyl-ureido)-3-hexylsulfanyl-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-3-pentylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-3-heptyloxy-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(5-hydroxy-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
3-heptyloxy-5-[3-(4-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(5-methyl-hexyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(naftalen-1-ylmethoxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-fenyl-propoxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methyl-pentyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;



3-(3-brom-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-(3,4-dimethyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-benzyl-ureido)-3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-
isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3-methyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-butyl-ureido)-3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-hexylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-hexylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-{3-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-
-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(5-hydroxy-pentyl)-
ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(4-hydroxy-butyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-3-hexylsulfanyl-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-hexylsulfanyl-5-[3-(5-hydroxy-pentyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-benzylsulfanyl-5-[3-(5-hydroxy-pentyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

1-(4-kyan-3-pentylsulfanyl-isothiazol-5-yl)-3-methyl-
močovina;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2,4,6-trimethyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-trifluormethyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(2,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-fluor-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(3-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-fluor-3-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-chlor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-
-4-karboxamid;
3-(2-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
1-methyl-3-[3-pentylsulfanyl-4-(1H-tetrazol-5-yl)-
-isothiazol-5-yl]-močovina;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-fluor-benzylsulfanyl)-
isothiazol-4-karboxamid;
3-(3-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(2,5-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3- 1-brom-naftalen-2-ylmethylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(bifenyl-4-ylmethoxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-fluor-benzyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-(2-chlor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-isopropyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-Dimethyl-ureido)-3-(2,3,4,5,6-pentamethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-{3-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-{3-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-but-2-enyloxy-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(4-methoxy-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-sek.butyl-ureido)-3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(1-ethyl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-(3-cyklopropylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(1-methyl-1-fenyl-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-terc.butyl-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-isobutyl-ureido)-3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-butyl-ureido)-3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
fenylester 4-karbamoyl-3-merkapt-isothiazol-5-yl)-
-karbamové kyseliny;
5-(3-butyl-ureido)-3-(3,4-dichlor-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dichlor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dichlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
methylester 4-[4-karbamoyl-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl]-benzoové kyseliny;
methylester 4-[5-(3-butyl-ureido)-4-karbamoyl-isothiazol-
3-ylsulfanylmethyl]-benzoové kyseliny;
methylester 4-{4-karbamoyl-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl}-benzoové kyseliny;

3-(3,3-difenyl-propylsulfanyl)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
 -ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
 3-(3,3-difenyl-propylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 5-(3-butyl-ureido)-3-(3,3-difenyl-propylsulfanyl)-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(3,3-difenyl-
 -propylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-isothiazol-
 -4-karboxamid;
 3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-ureido]-
 isothiazol-4-karboxamid;
 3-hexylsulfanyl-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 5-(3,3-dimethyl-ureido)-3-(2-methoxy-benzyloxy)-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 3-Benzylsulfanyl-5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-
 -isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(4-methyl-
 -benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(4-methoxy-
 -benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(3-methoxy-
 -benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(2-methyl-
 -benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(2-methoxy-
 -benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
 methylester 3-{4-karbamoyl-5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-
 -ureido]-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl}benzoové kyseliny;

3-benzylsulfanyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-methoxy-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-methoxy-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

methylester 4-{4-karbamoyl-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl}-benzoové
kyseliny;

3-(2-chlor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-(2-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-(3-methoxy-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-(3-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-fluor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-3-methyl-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-
ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(3,4-dimethyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(2,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(3,4-dimethyl-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(3,4-dichlor-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(3-methoxy-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3,4-difluor-
-benzyl)-ureido]-isothiazole-4-karboxamid;
5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-(3,3-difenyl-
-propylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;

- 5-[3-(3,4-Difluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methoxy-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-(3,4-dimethyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(3-methyl-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(3-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(3,4-dimethyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzylsulfanyl)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- methylester 3-{4-karbamoyl-5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-
-ureido]-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl}-benzoové kyseliny;
- methylester 3-{4-karbamoyl-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-3-ylsulfanylmethyl}-benzoové kyseliny;
- 5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-fenethylsulfanyl-
isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-(2,4-dimethyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-terc.butyl-benzylsulfanyl)-5-(3,3-dimethyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-5-[3-(2-fenyl-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(1,2-dimethyl-propyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(3,5-difluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[1-(4-fluor-fenyl)-ethyl]-ureido}-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(3-fluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-benzylsulfanyl)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(4-fluor-2-trifluormethyl-benzyl)-ureido]-3-(4-
-methyl-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(3-chlor-4-fluor-benzyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-butyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-allyl-ureido)-3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-cyklobutyl-ureido)-
isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3,3-dimethyl-butyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-cyklopropylmethyl-
ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-fenyl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(2-isopropylamino-ethyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklohexylmethyl-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-isobutyl-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-[3-(3,4-difluor-
benzyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-(3-
-cyklopropylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-[3-(2-morfolin-4-
-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-[3-(3-pyrrolidin-
-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-ureido]-3-(5-methyl-thiofen-2-
-ylmethylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-Chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-(3-cyklopropylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-isobutyl-ureido)-3-(5-methyl-thiofen-2-
-ylmethylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-
ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(5-methyl-thiofen-2-
-ylmethylsulfanyl)-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-methyl-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-[3-(2-morfolin-
-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(5-methyl-thiofen-2-ylmethylsulfanyl)-5-[3-(3-
-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-chlor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-
ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-isopropylamino-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-diethylamino-2-hydroxy-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-
ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

- 3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3,4-difluor-benzyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-sek.butylamino-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-3-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-
propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-dimethylamino-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-3-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(5-methyl-furan-2-
-ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-
-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3,4-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3,4-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-isopropylamino-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-isopropylamino-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-sek.butylamino-ethyl)-ureido]-3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-sek.butylamino-ethyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-isopropylamino-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3,3-dimethyl-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazole-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-methyl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-pyrrolidin-1-
-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-
-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-
-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-piperidin-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazole-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

- 3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazole-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-fenyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-(3-cyklobutyl-ureido)-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(2,3-difluor-benzyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-(3-allyl-ureido)-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-ureido}-3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-
-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazole-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-morfolin-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-(3-morfolin-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

2-aminomethyl-morfolin-4-karboxylová kyselina-[4-
karbamoyl-3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-amid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-
-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-
-ureido}-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-
-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-allyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-morfolin-4-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-allyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklohexylmethyl-ureido)-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-ureido] isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-thiofen-2-ylmethoxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(1-benzyl-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-methyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-Fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-ureido]}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-methyl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-morfolin-2-ylmethyl-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

2-aminomethyl-morfolin-4-karboxylová kyselina- [4-karbamoyl-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-amid;

3-(2,3-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-iodo-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-ethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-propyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-butyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-1H-
-pyrrol-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-
-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-
-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1H-imidazol-4-
-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-2-methyl-propyl]-
-ureido}-3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-dibutylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(3-diethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dibutylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-morfolin-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

2-aminomethyl-morfolin-4-karboxylová kyselina- [4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-amid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(tetrahydro-furan-
-2-ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(4-ethyl-2,3-
-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(4-ethyl-2,3-difluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-diethylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2-
-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-
-methoxy-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methoxy-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-
-methoxy-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methoxy-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-2-
-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-
methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-morfolin-4-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-furan-2-ylmethyl-
ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2,3-dihydroxy-propyl)-ureido]-3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-morfolin-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

2-aminomethyl-morfolin-4-karboxylová kyselina-[4-karbamoyl-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-amid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-cyklopropylmethyl-
-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2-fluor-4,6-
-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4,6-
-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-
-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4,6-
-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(4-ethyl-2,5-
-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-
-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxylamid;

3-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2-
-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-
propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-
-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-
-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-
-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-
-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-trifluormethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-
-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-
-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-
-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-
-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(4-
-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-
-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-{3-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-azepan-1-yl-ethyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(1-aza-bicyklo[2.2.2]okt-4-ylmethyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-diethylamino-2-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

2-aminomethyl-morfolin-4-karboxylová kyselina-[4-karbamoyl-3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-amid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-morfolin-2-ylmethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazole-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-fluor-2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-heptyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{7-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-heptyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

30.11.00

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(oktahydro-pyrido[1.2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-heptyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{7-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-heptyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-heptyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{7-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-heptyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-propyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazole-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-{3-[7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-heptyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-{7-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-heptyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-morfolin-4-yl)-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

terc.butylester 7-{3-[4-karbamoyl-3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-ureidomethyl}-oktahydro-pyrido-[1,2-a]pyrazin-2-karboxylové kyseliny;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(oktahydro-
-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,4,5-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid:

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,4,5-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,4,5-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-
-ureido)-3-(2,4,5-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{7-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-heptyl}-
-ureido)-3-(2,4,5-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-3-(2,4,5-trifluor-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-
butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(4-
-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-
-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-
-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazole-4-
-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-
-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-
-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

4-{3-[4-karbamoyl-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-ureido}-máseľná kyselina;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-(bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-propyl}-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.-butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-chlor-5-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

terc.butylester 7-{3-[4-karbamoyl-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-5-yl]-ureidomethyl}-oktahydro-pyrido[1,2-a]pyrazine-2-karboxylové kyseliny;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(oktahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-dichlor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazole-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,4-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-Dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(4-ethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-heptyloxy-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-heptyloxy-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-3-(2,4,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2-fluor-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4,6-dimethyl-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-[1-(4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-[1-(4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-[1-(4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-[1-(4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-3-(4-chlor-2,6-

-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl)-
-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-
-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-
-ureido)-3-(4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-heptyloxy-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-heptyloxy-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-
-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(5-chlor-2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-
-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,3,5,6-
-tetrafluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-
-ureido)-3-(2,3,5,6-tetrafluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-
-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-
-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

- 5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,5,6-tetrafluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2,3,5,6-tetrafluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,5,6-tetrafluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(oktahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;
- 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{6-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-isobutylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-terc.butylamino-3-hydroxy-butyl)-ureido]-3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-Difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-isobutylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(7-dimethylamino-6-hydroxy-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-piperidin-1-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-ethyl-2,3-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2-fluor-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-piperidin-1-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(7-dimethylamino-6-hydroxy-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-piperidin-1-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(7-dimethylamino-6-hydroxy-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-isobutylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-isobutylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,5-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-ethyl-3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-ethyl-3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-ethyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-ethyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-ethyl-3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-ethyl-3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-methyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-ethyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklobutyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-isobutyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(7-dimethylamino-6-hydroxy-heptyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-methyl-3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-methyl-3-(4-piperidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-hydroxy-7-piperidin-1-yl-heptyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-methyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazole-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-methyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-propyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklopropylmethyl-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-cyklobutyl-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-allyl-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-
-isothiazol-4-karboxamid

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-isobutyl-ureido)-
isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-
-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-dimethylamino-
-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-
-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(7-dimethylamino-
-6-hydroxy-heptyl)-ureido]isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-
-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-
-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-
-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-
-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[6-(4-methyl-
-piperazin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-3-methyl-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-5-ureido-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-piperidin-1-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-morfolin-4-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-morfolin-4-yl-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-hydroxy-7-morfolin-4-yl-heptyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-morfolin-4-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-

-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-hydroxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-ureido-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-ethyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-cyklopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-ethyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-methyl-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-propyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(3-imidazol-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-amino-ethyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-amino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-amino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-amino-hexyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(7-amino-heptyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(1,3-difluor-naftalen-2-ylmethoxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-terc.butylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-methyl-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-cyklohexylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-amino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[2-(2-amino-ethoxy)-ethyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-amino-butyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(7-amino-heptyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(5-amino-pentyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-amino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-azepan-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-diethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-methylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-2-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(6-amino-hexyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-2-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-2-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(pyridin-2-ylamino)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-cyklopropylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-amino-propyl)-3-methyl-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-amino-ethyl)-ureido]-3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(2-amino-ethyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(7-amino-heptyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-amino-propyl)-ureido]-3-(2,5-difluor-4-methyl-
-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

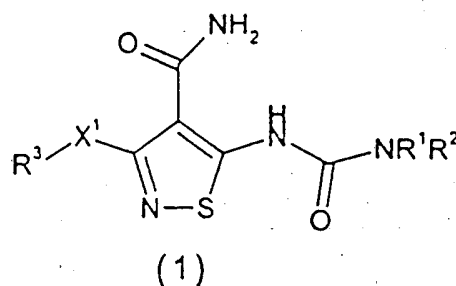
3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-4-
-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-4-
-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(pyridin-4-
-ylamino)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



nebo její farmaceutický přijatelná sůl, proléčivo nebo solvat, kde

X^1 znamená O nebo S;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, $-C(O)(C_1-C_{10}alkyl)$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CH_2)_t(4-10členný\ heterocyklus)$, $-C(O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-C(O)(CH_2)_t(5-10členný\ heterocyklus)$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^1 mohou být případně kondenzované na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); skupiny $-(CH_2)_t-$ ve výše uvedených skupinách R^1 mohou

obsahovat dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5; a výše uvedené skupiny R^1 s výjimkou H, mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 ;

R^2 znamená skupinu mající význam uvedený pro R^1 , $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{aryl})$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(5\text{-}10\text{členný heterocyklus})$, a OR^5 , kde t znamená číslo v rozmezí 0 až 5, a kde $-(\text{CH}_2)_t-$ skupiny ve výše uvedených R^2 skupinách případně obsahují dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5, a výše uvedené skupiny R^2 mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 ;

nebo R^1 a R^2 mohou společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvořit 4-10členný nasycený monocyklický nebo polycyklický kruh, nebo 5-10členný heteroarylový kruh, kde uvedené nasycené nebo heteroarylové kruhy případně obsahují kromě atomu dusíku ke kterému jsou skupiny R^1 a R^2 připojené 1 nebo 2 kruhové heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-\text{N}(\text{R}^6)-$, kde uvedená skupina $-\text{N}(\text{R}^6)-$ případně znamená $=\text{N}-$ nebo $-\text{N}=$ v případě kdy R^1 a R^2 společně tvoří uvedenou heteroarylovou skupinu, a kde uvedený nasycený kruh může být částečně nenasycený a v tom případě obsahuje 1 nebo 2 dvojně vazby uhlík-uhlík a uvedené nasycené kruhy a heteroarylové kruhy včetně R^6 skupin uvedené skupiny $\text{N}(\text{R}^6)-$ jsou případně substituované 1 až 3 skupinami R^4 .

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl})$ a $-(\text{CH}_2)_t(5\text{-}10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-\text{N}(\text{R}^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou

vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^3 mohou být případně kondenzované na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); skupiny $-(CH_2)_t-$ ve výše uvedených skupinách R^3 mohou případně obsahovat dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5; a výše uvedené skupiny R^3 mohou být případně substituované 1 až 5 skupinami R^4 ;

každý substituent R^4 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-OR^5-$, $-C(O)R^5-$, $-C(O)OR^5-$, $-NR^6C(O)OR^5-$, $-OC(O)R^5-$, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_jR^7$, kde j znamená číslo od 0 do 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, a $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená číslo od 1 do 5 a t znamená číslo od 0 do 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^4 mohou být případně kondenzované na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); alkylové, arylové a heterocyklické skupiny výše uvedených skupin R^4 mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$,

$-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená číslo od 1 do 5, $-OR^5$ a substituenty uvedené pro význam skupiny R^5 ;

každý substituent R^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CH_2)_t(5-10členný\ heterocyklus)$, kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^5 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; a výše uvedené skupiny R^5 s výjimkou H, mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, a C_1-C_6 alkoxy; a

každý substituent R^6 a R^7 nezávisle znamená vodík nebo C_1-C_6 alkylovou skupinu;

s výhradou, že uvedená sloučenina obecného vzorce 1 není 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-ethoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-ethoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-propoxy-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(methylthio)-5-isothiazolyl)-močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(ethylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-(ethylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(propylthio)-5-isothiazolyl)močovina, 1,1-dimethyl-3-(4-karbamoyl-3-(propylthio)-5-isothiazolyl)močovina, nebo 1-methyl-3-(4-karbamoyl-3-(isopropylthio)-5-isothiazolyl)močovina.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 znamená H, R^1 znamená C_1 - C_{10} alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující $-NR^5R^6$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, a $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo od 0 do 5.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující propyl, butyl, pentyl a hexyl a kde uvedené skupiny R^1 jsou případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující dimethylamino, hydroxy, pyrrolidinyl, morfolino a ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 znamená H a R^1 znamená $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo od 0 do 5; uvedená heterocyklická skupina je případně kondenzovaná na C_6 - C_{10} arylovou skupinu, C_5 - C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; kde výše uvedené skupiny R^1 včetně případných podílů těchto skupin vzniklých kondenzací, mohou být případně substituované 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, hydroxy a hydroxymethyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde heterocyklické části uvedené skupiny R^1 znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující morfolino, pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, piperidinyl a 2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl, proměnná t v uvedených skupinách R^1 znamená 2 až 5 a skupina R^1 je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, hydroxymethyl a methyl.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 znamená $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a t znamená 1 až 3, a kde skupina R^3 je případně substituovaná 1 až 4 skupinami R^4 .
7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^3 znamená benzylovou skupinu případně substituovanou 1 až 4 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen a C_1-C_4alkyl .
8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^3 znamená benzylovou skupinu substituovanou 1 až 4 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující methyl, fluor, chlor a brom.
9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je sloučenina ze skupiny zahrnující:

mesylatovou sůl 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu;

5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(6-dimethylamino-hexyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2-fluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

hydrochloridovou sůl 3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamidu

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl)-pentyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-brom-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[4-(3-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,5-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-(3-{4-(ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(5-hydroxy-6-piperidin-1-yl)-hexyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[2-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]-ethyl}-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-hydroxy-5-isopropylamino-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-isopropylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-hydroxy-5-piperidin-1-yl-pentyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,6-difluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-(2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-{3-[4-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-butyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-Chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(3-hydroxy-5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,6-difluor-benzyloxy)-5-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-{3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-ureido}-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-dimethylamino-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-bromo-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-[3-(4-imidazol-1-yl-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-difluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(4-chlor-2,3,6-trifluor-benzyloxy)-5-(3-{3-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-propyl}-ureido)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-methylamino-propyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(3-amino-propyl)-3-methyl-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

5-[3-(4-diethylamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

3-(3-chlor-2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-5-[3-(4-dimethylamino-butyl)-ureido]-isothiazol-4-karboxamid;

5-(3-(4-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-butyl)-ureido)-3-(2,6-difluor-4-methyl-benzyloxy)-isothiazol-4-karboxamid;

a jejich farmaceuticky přijatelné sole, proléčiva a solvaty.

10. Farmaceutická kompozice pro léčbu hyperproliferativní choroby savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Farmaceutická kompozice podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedenou hyperproliferativní chorobou je zhoubný nádor zahrnující nádor mozku, plic, dlaždicobuněčný karcinom, nádor měchýře, žaludku, pankreatu, prsu, hlavy, krku, renální nádor, nádor ledvin, vaječníku, prostaty, kolorektální nádor, nádor jícnu, a gynekologické nádory a nádor štítné žlázy.

12. Farmaceutická kompozice podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedenou chorobou je hyperproliferativní choroba nezhooubného typu.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedenou chorobou je benigní hyperplazie kůže nebo prostaty.

14. Způsob léčby hyperproliferativní choroby savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 uvedenému savci.

15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje léčbu zhoubného nádoru zahrnujícího nádor mozku, dlaždicobuněčný karcinom, nádor měchýře, žaludku, pankreatu, prsu, hlavy, krku, jícnu, prostaty, kolorektální nádor, renální nádor, nádor ledvin, vaječníku, a gynekologické nádory a nádor štítné žlázy.

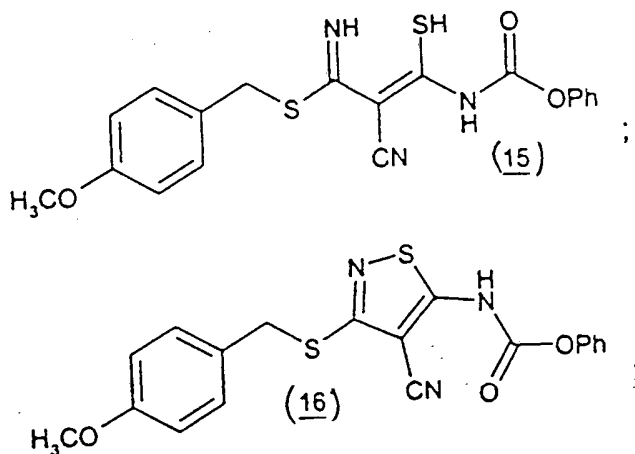
16. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje léčbu nezhoubné hyperproliferativní choroby.

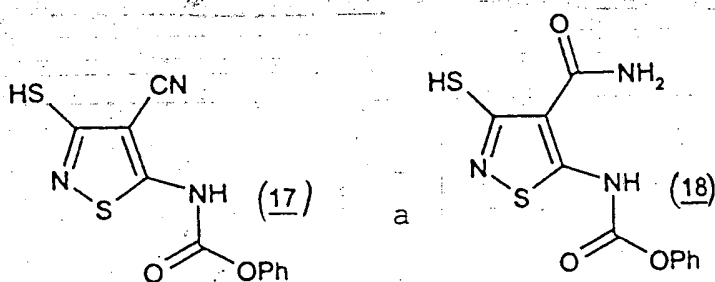
17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje léčbu benigní hyperplazie kůže nebo prostaty.

18. Způsob léčby hyperproliferativní choroby savce v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s protinádorovým prostředkem zvoleným ze skupiny zahrnují inhibitory mitózy, alkylační prostředky, antimetabolity, interkalační antibiotika, inhibitory růstového faktoru, inhibitory buněčného cyklu, enzymy, inhibitory topoisomerasy, modifikátory biologické odezvy, antihormony, antagonisty receptoru NK1, antagonisty receptoru 5-HT₃, inhibitory COX-2, inhibitory EGFR a antiandrogeny.

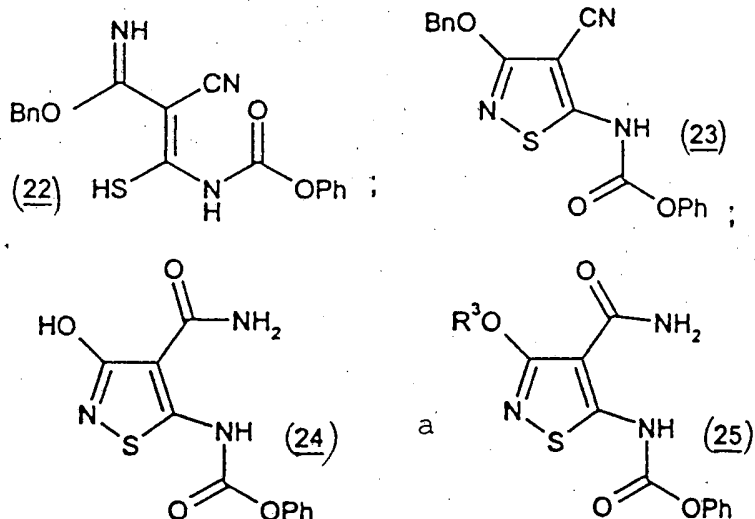
19. Sloučenina zvolená ze skupiny zahrnující (2,6-difluor-4-methyl-fenyl)-methanol, (2,3,6-trifluor-4-methyl-fenyl)-methanol, (4-brom-2,6-difluor-fenyl)-methanol, (4-brom-2,3,6-trifluor-fenyl)-methanol, (4-chlor-2,6-difluor-fenyl)-methanol, a (4-chlor-2,3,6-trifluor-fenyl)-methanol.

20. Sloučenina ze skupiny zahrnující:





21. Sloučenina ze skupiny zahrnující:



R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, kde t znamená číslo od 0 do 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou přímo vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^3 mohou být případně kondenzované na C_6 - C_{10} arylovou

skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); skupiny $-(CH_2)_t-$ ve výše uvedených skupinách R^3 mohou případně obsahovat dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík pokud t znamená číslo od 2 do 5; a výše uvedené skupiny R^3 mohou být případně substituované 1 až 5 skupinami R^4 ;

každý substituent R^4 nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkinyl, halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-OR^5-$, $-C(O)R^5-$, $-C(O)OR^5-$, $-NR^6C(O)OR^5-$, $-OC(O)R^5-$, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-S(O)_jR^7$, kde j znamená číslo od 0 do 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$, $-(CH_2)_t(5-10\text{členný heterocyklus})$, a $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená číslo od 1 do 5 a t znamená číslo od 0 do 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou přímo vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^4 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; ve výše uvedených heterocyklických skupinách mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku případně substituované oxoskupinou ($=O$); alkylové, arylové a heterocyklické skupiny výše uvedených skupin R^4 mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-NR^6SO_2R^5-$, $-SO_2NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, kde m znamená číslo od 1 do 5,

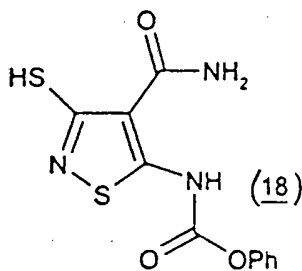
$-OR^5$ a substituenty uvedené pro význam skupiny R^5 ;

každý substituent R^5 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}aryl)$ a $-(CH_2)_t$ (5-10členný heterocyklus), kde t znamená číslo 0 až 5; uvedená alkylová skupina může případně obsahovat 1 nebo 2 heteroskupiny zvolené ze skupiny zahrnující O, S a $-N(R^6)-$ s výhradou, že dva atomy O, dva atomy S nebo atom O a S nejsou přímo vzájemně spojené; uvedené arylové a heterocyklické skupiny R^5 mohou být případně kondenzované na C_6-C_{10} arylovou skupinu, C_5-C_8 nasycenou cyklickou skupinu nebo na heterocyklickou skupinu o 5-10 členech; a výše uvedené skupiny R^5 s výjimkou H, mohou být případně substituované 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující zahrnující halogen, kyan, nitro, trifluormethyl, trifluormethoxy, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, a C_1-C_6 alkoxy; a

každý substituent R^6 a R^7 nezávisle znamená vodík nebo C_1-C_6 alkylovou skupinu;

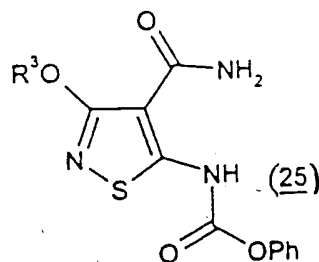
22. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje buď

a) zpracování sloučeniny vzorce 18



se sloučeninou obecného vzorce R^3-X , kde X znamená halogenovou skupinu a R^3 má význam uvedený v nároku 1, a zpracování vzniklé sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1; nebo

b) zpracování sloučeniny obecného vzorce 25



kde R^3 má význam uvedený v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1.