

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.01.1999 25.02.1999
22.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/115877 1999/257266
1999/425228**

(33) Země priority: **US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/00648**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/42012**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2489

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 211/78 C 07 C 275/24
C 07 D 211/72 C 07 C 275/28
A 61 K 31/33
A 61 K 31/54
A 61 K 31/535
A 61 K 31/17
C 07 C 275/20
C 07 C 275/22

(71) Přihlašovatel:

BAYER CORPORATION, Pittsburgh, PA, US;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Omega-karboxyaryl substituované difenyl
močoviny jako inhibitory raf kinázy**

(57) Anotace:

Řešení popisuje použití skupiny arylmočovin při ošetření
onemocnění souvisejících s raf a farmaceutické přípravky pro
použití při této terapii.

CZ 2001 - 2489 A3

Difenylové močoviny substituované ω -karboxyarylovou skupinou jako inhibitory rafkinázy

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

Na vzniku a progresi pevných karcinomů u lidských subjektů se nejvíce podílí onkogen p21^{ras} a je mutován ve 30% všech lidských karcinomů (Bolton *et al.*, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1994, 29, 165 - 74; Bos. *Cancer Res.* 1989, 49, 4682 - 9). Ve své normální, nezmutované formě je ras protein skoro ve všech tkáních klíčový prvek kaskády signální transdukce regulované receptory růstového faktoru (Avruch *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279 - 83). Biochemicky je ras guaninový nukleotid vázající protein a cyklizace mezi GTP-vázanou aktivovanou formou a GDP-vázanou klidovou formou je přesně regulována aktivitou endogenní GTPasy ras a dalšími regulačními proteiny. V mutantech ras u rakovinových buněk je aktivita endogenní GTPasy malá, a proto protein předá konstitutivní růstové signály downstreamovým efektorům, např. enzymu rafkináze, což vede k rakovinovému růstu buněk, které přenášejí tyto mutanty (Magnuson *et al.*, *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247 - 53). Bylo zjištěno, že inhibice účinku aktivní ras inhibicí signalizační dráhy rafkinázy aplikováním deaktivovaných protilátek vůči rafkináze nebo koexpresí dominantní negativní rafkinázy nebo dominantní negativní MEK, substrát rafkinázy, vede k reverzi transformovaných buněk na normální růstový fenotyp (viz: Daum *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 1994, 19, 474 - 80; Fridman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 30105 - 8. Kolch *et al.* (*Nature* 1991, 349, 426 - 28) dále naznačuje, že inhibice exprese raf pomocí antimediatorové RNA blokuje proliferaci buněk v onkogenech přidružených k membránám. Podobným způsobem byla inhibice rafkinázy (antimediatorovými oligodeoxynukleotidy) korelována *in vitro* a *in vivo* s inhibicí růstu různých lidských nádorových typů (Monia *et al.*, *Nat. Med.*, 1996, 2, 668 - 75).

Podstata vynálezu

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

Proto předložený vynález poskytuje sloučeniny obecně označované jako arylmočoviny, zahrnující jak arylová, tak i heteroarylová analoga, která inhibují dráhu rafkinázy. Vynález také poskytuje způsob ošetření onemocnění souvisejících s raf u lidských nebo zvířecích subjektů. Tím je vynález zaměřen na sloučeniny a způsoby pro ošetření rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinázou, zahrnující aplikování sloučeniny vzorce I



ve vzorci I, D je $-NH-C(O)-NH-$,

A je substituovaná část mající až 40 atomů uhlíku ve vzorci: $-L-(M-L^1)_q$, kde L je 5-ti nebo 6-ti členná cyklická struktura vázaná přímo na D, L^1 obsahuje substituovanou cyklickou část mající alespoň 5 členů, M je skupina vytvářející můstek, která má alespoň jeden atom, index q je celé číslo nabývající hodnot 1-3; a každá cyklická struktura L a L^1 obsahuje 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry, a

B je substituovaná nebo nesubstituovaná, až tricyklická arylová nebo heteroarylová část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 6-ti člennou cyklickou strukturou vázanou přímo na D obsahující 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry,

kde L^1 je substituováno alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z $-\text{SO}_2\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ a $-\text{C}(\text{NR}_y)\text{R}_z$,

R_y je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaný halogenem až na per halogenem,

R_z je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku majícími až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituované halogenem;

R_x je R_z nebo NR_aR_b , kde substituenty R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku, které majícími až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a jsou případně substituované halogenem nebo

$-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$, kde substituent R_f je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku majícím až 24 atomů uhlíku případně obsahujícím heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a který je případně substituovaný halogenem; nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytvoří 5-7 členou heterocyklickou strukturu obsahující 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, nebo substituovaná 5-7 členou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry substituovanou

halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku majícím až 24 atomů uhlíku případně obsahujícím heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaný halogenem; nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je $-C(O)-$, C_1-C_5 divalentní alkylenová skupina nebo substituovaná C_1-C_5 divalentní alkylenová skupina vázaná na část L, čímž vytváří cyklickou strukturu s alespoň 5 členy, kde substituenty substituované C_1-C_5 divalentní alkylenové skupiny jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny a substituenty na báze uhlíku majícího až 24 atomů uhlíku případně obsahujícího heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituovaného halogenem;

kde B je substituováno, L je substituováno nebo L^1 je dodatečně substituováno a substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem, a W_n , kde index n nabývá hodnot 0-3;

kde každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-Q-Ar$ a části na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ a halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem; kde každý substituent R^7 je nezávisle vybrán z atomu vodíku nebo části na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituované halogenem,

kde Q je $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-CHX^a-$, $-CX^a_{2-}$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^7)(CH_2)_m-$, kde index $m=1-3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-ti nebo 6-ti členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, která je případně substituovaná halogenem až

na totální substituci halogenem a případně substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a části na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku nebo síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, kde substituent R^7 je definován výše.

Ve vzorci I, vhodné hetarylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, aromatické kruhy mající 5 – 12 atomů uhlíku nebo cyklické systémy mající 1 – 3 kruhy, ze kterých alespoň jeden je aromatický, ve kterých jeden nebo více např. 1 – 4 atomy uhlíku v jednom nebo více kruzích mohou být nahrazeny atomy kyslíku, dusíku nebo síry. Každý kruh má typicky 3 – 7 atomů. Například B může být 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 4-triazinyl, 1-, 2- nebo 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 3-, 4- nebo 5-izoxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-izothiazolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinyl, 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- nebo -5-yl, 1- nebo 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-3- nebo -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5- 6- nebo 7-benzizoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzizothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- izochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinyl, nebo 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyl nebo dodatečně volitelně substituovaný fenyl, 2- nebo 3-thienyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3-pyrryl, 3-pyrazolyl, 2-thiazolyl nebo 5-thiazolyl, atd. Například B může být 4-methyl-fenyl, 5-methyl-2-thienyl, 4-methyl-2-thienyl, 1-methyl-3-pyrryl, 1-methyl-3-pyrazolyl, 5-methyl-2-thiazolyl nebo 5-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl.

Vhodné alkylové skupiny a alkylové části skupin, např. alkoxy skupina, atd., v celém textu zahrnují methyl, ethyl, propyl, butyl, atd., včetně všech rozvětvených nebo nerozvětvených izomerů jako např. izopropyl, izobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, atd.

Vhodné arylové skupiny, které neobsahují heteroatomy, zahrnují např. fenyl a 1- a 2-naftyl.

Termín „cykloalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na cyklickou strukturu s alkylovými nebo bez alkylových substituentů tak, že např. „C₄ cykloalkyl“ zahrnuje methylem substituované cyklopropylové skupiny, jakož i cyklobutylové skupiny. Termín „cykloalkyl“ také zahrnuje nasycené heterocyklické skupiny.

Vynález se týká sloučenin vzorce I jako takových.

Vhodné halogenové skupiny zahrnují F, Cl, Br a/nebo I, je možná jedna až persubstituce (všechny atomy H ve skupině nahrazené atomy halogenu), kde alkylová skupina je substituována halogenem, přičemž je možná smíšená substituce.

Předložený vynález také popisuje farmaceuticky přijatelné soli vzorce I. Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známy odborné veřejnosti a zahrnují bazické soli anorganických a organických kyselin, zahrnujících např. chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, orthofosforečnou, methansulfonovou, trifluormethansulfonovou, benzensulfonovou, *p*-toluensulfonovou, 1-naftalensulfonovou, 2-naftalensulfonovou, octovou, trifluorctovou, jablečnou, vinnou, citronovou, mléčnou, oxalovou, sukcinovou, fumarovou, maleinovou, benzoovou, salicylovou, fenylactovou a fenylglykolovou kyselina. Navíc, farmaceuticky přijatelné soli zahrnují kyselé soli anorganických bází, např. soli obsahující kationty alkalických kovů (např. Li⁺, Na⁺ nebo K⁺), kationty kovů alkalických zemin (např. Mg²⁺, Ca²⁺ nebo Ba²⁺), amonný kationt, jakož i kyselé soli organických bází zahrnující alifatickou a aromatickou skupinu substituovanou amoniakem a kvarterní amonné kationty, např. vznikající protonací nebo peralkylací triethylaminu, *N,N*-diethylaminu, *N,N*-dicyklohexylaminu, lysinu, pyridinu, *N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP), 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu (DABCO), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu (DBN) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enu (DBU).

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

Obecné způsoby přípravy

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

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

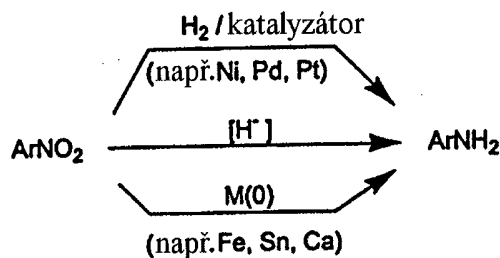
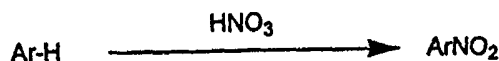


Schéma I Redukce nitroarylů na arylaminy

Nitraryly jsou běžně připraveny elektrofilní aromatickou nitrací pomocí HNO_3 nebo alternativně zdrojem NO_2^+ . Nitroaryly mohou být dále před redukcí zpracovávány. Tím nitroaryly substituované



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

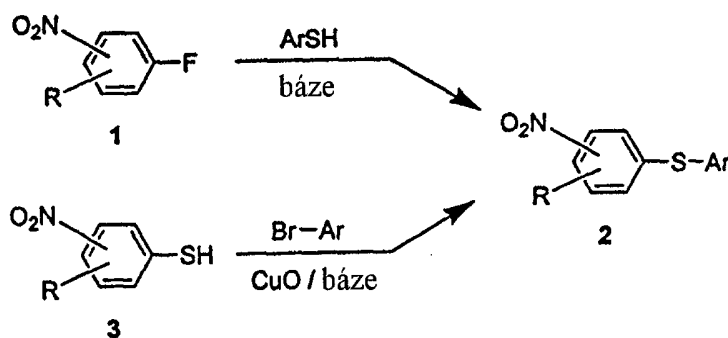
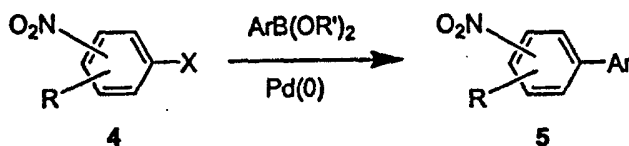


Schéma II Vybraná nukleofilní aromatická substituce nitroaryly

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



Buď nitroaryly anebo aniliny mohou být konvertovány na odpovídající arensulfonylchloridy (7) reakcí s chlorsulfonovou kyselinou. Reakce sulfonylchloridu se zdrojem fluoridu, např. KF , poskytne sulfonylfluorid (8). Reakcí sulfonylfluoridu 8

s trimethylsilyltrifluormethanem za přítomnosti zdroje fluoridu, např. tris(dimethylamino)sulfonium-difluortrimethylsilikonát (TASF), vznikne odpovídající trifluormethylsulfon (9). Jiným způsobem může být sulfonylchlorid 7 redukován na arenthiol (10) např. amalgamem zinku. Reakce thiolu 10 s CHClF_2 za přítomnosti báze poskytne difluormethylmerkaptan (11), který může být oxidován na sulfon (12) jakýmkoliv různými oxidanty, včetně směsi CrO_3 a anhydridu kyseliny octové (Sedova *et al.*, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6, (568).

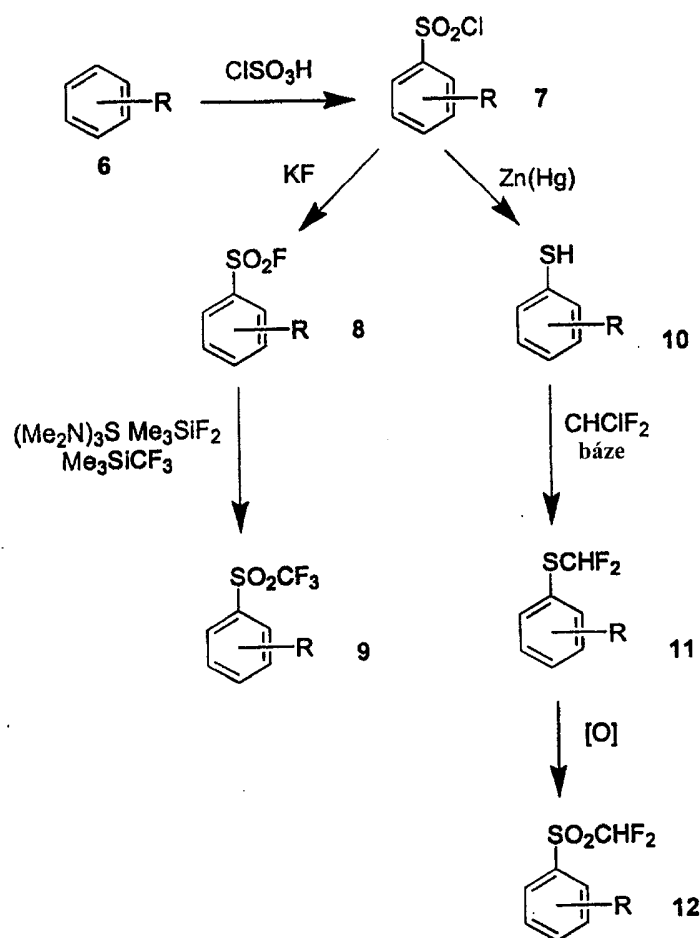


Schéma III Vybrané způsoby syntézy fluorovaných arylsulfonů

Podle schématu IV zahrnuje nesymetrická příprava močoviny reakci arylizokyanátu (14) s arylaminem (13). Heteroarylizokyanát může být syntetizován z heteroarylaminu reakcí s fosgenem nebo s ekvivalentem fosgeny, např. trichlormethylchlorformiát (difosgen), bis(trichlormethyl)uhličitan (trifosgen) nebo N,N' -karbonyldiimidazol (CDI). Izokyanát může být také odvozen od derivátu heterocyklické karboxylové kyseliny, např.

esteru, od halogenidu kyseliny nebo od anhydridu Curtiovým přesmykem. Tím reakce derivátu kyseliny 16 se zdrojem azidu a následným přesmykem poskytne izokyanát. Odpovídající karboxylová kyselina (17) může být podrobena Curtiovým přesmykům použitím difenylfosforylazidu (DPPA) nebo podobných činidel.

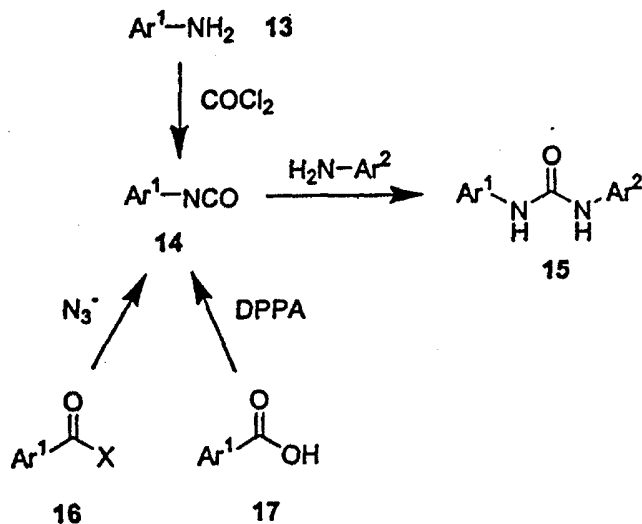


Schéma IV Vybrané způsoby přípravy nesymetrické močoviny

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

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

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

Přípravky určené pro perorální použití mohou být připraveny podle jakýchkoliv vhodných způsobů zpracování farmaceutických přípravků. Takové přípravky mohou

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

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

Mohou být také používány vodné suspenze obsahující aktivní složky v příměsi s excipienty vhodnými pro připravení vodných suspenzí. Takové excipienty jsou suspenzační prostředky, např. karboxymethylcelulosa sodná, methylcelulosa, hydroxypropyl-methylcelulosa, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, traganť a arabská klovatina; dispergátory nebo detergenty mohou být přírodní fosfatidy, např. lecithin nebo kondenzační produkty nebo alkenoxid s mastnými kyselinami, např. polyoxyethylenstearát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy o dlouhém řetězci, např. heptadekaethylenoxycetanol, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, např. polyoxyethylensorbitolmonooleát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, např. polyethylensorbitanmonooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jeden nebo více konzervačních látek, např. ethyl nebo *n*-propyl-(*p*-hydroxybenzoát), jeden nebo více

barvicích látek, jeden nebo více chuťových přísad a jeden nebo více sladidel, takových jako sacharóza nebo sacharin.

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

Sloučeniny mohou být také ve formě bezvodých tekutých přípravků, např. olejovité suspenze, které mohou být připraveny suspendováním aktivních složek v rostlinném oleji, např. podzemnicovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo arašídovém oleji nebo v minerálním oleji, např. parafínový olej. Olejovité suspenze mohou obsahovat zahušťovadla, např. včelí vosk, tvrdý parafin nebo cetylalkohol. Sladidla, např. uvedená výše, a chuťové přísady mohou být přidány k dosažení lehce stravitelných perorálních přípravků. Tyto přípravky mohou být chráněny přidáním antioxidačního prostředku, např. kyselina askorbová.

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

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

Sloučeniny mohou být také aplikovány ve formě čípků pro rektální aplikaci léčiva. Tyto přípravky mohou být připraveny smícháním léčiva s vhodným nedráždivým

excipientem, který je pevný za normální teploty, ale tekutý při rektální teplotě, a proto se rozpustí v konečníku nebo vagíně za uvolnění léčiva. Takové látky zahrnují kakaový olej a polyethylenglykoly.

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

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

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

Veškeré údaje všech přihlášek, patentů a publikací citovaných výše a níže jsou zde doplněny jako odkaz, včetně dočasné přihlášky č. 50/115,877, podané 13.ledna 1999 a neprozatimní přihlášky č. 09/257,266, podané 25.února 1999.

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

Příklady provedení vynálezu

Všechny reakce jsou provedeny ve skleněných nádobách, které byly předem vysušeny plamenem nebo v sušárně za přetlaku suchého argonu nebo suchého dusíku. Míchání bylo prováděno magneticky, pokud není uvedeno jinak. S příslušnými kapalnými látkami a roztoky bylo operováno pomocí injekční stříkačky nebo kanylou a zavedeny do reakčních nádob přes gumovou septu. Není-li uvedeno jinak, pak termín „koncentrace za redukováného tlaku“ se vztahuje na použití rotační odparky Buchi při zhruba 15 mmHg. Pokud není uvedeno jinak výraz „za vysokého vakua“ se vztahuje k vakuu 0,4 – 1,0 mmHg.

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

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

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

Teploty tání byly stanoveny použitím přístroje Thomas-Hoover nebo přístroje Mettler FP 66 automatizovaného pro stanovení teploty tání a tyto teploty tání nejsou korigovány. Spektra z infračervené spektroskopie s Fourierovou transformací byla obdržena z spektrofotometru Mattson 4020 Galaxy Series. ^1H NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) se standardem buď Me_4Si (δ 0,00) anebo reziduálním protonovaným rozpouštědlem (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49). ^{13}C NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) s rozpouštědlem (CDCl_3 δ 77,0; MeOD-d_3 δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,5) jako standardem. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) a hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla obdržena buď jako hmotnostní spektra s ionizací nárazem elektronů (EI) anebo jako hmotnostní spektra s ionizací ostřelováním rychlými atomy (FAB). Hmotnostní spektra s ionizací nárazy elektronů (EI-MS) byla obdržena z hmotnostního spektrometru Hewlett Packard 5989A vybaveného desorpčním chemickým ionizačním čidlem Vacumetrics pro vnášení vzorků. Iontový zdroj byl udržován při teplotě 250°C. Ionizační nárazy elektronů byly prováděny s energií elektronu o velikosti 70 eV a jímáčem toku o velikosti 300 μA . Sekundární iontová hmotnostní spektra s ionizací tekutým Cesiumem (FAB-MS), nejnovější verze hmotnostní spektra ostřelováním rychlými atomy, byla obdržena z spektrometru Kratos Concept 1-H. Hmotnostní spektra s chemickou ionizací (CI-MS) byla obdržena z spektrometru Hewlett Packard MS-Engine (5989A) s methanem nebo amoniakem jako plynným činidlem (1×10^{-4} torru až $2,5 \times 10^{-4}$ torru). Čidlo přímé inzerční desorpční chemické ionizace (DCI) (Vacumetrics, Inc.) bylo rampováno 0 – 1,5 amps v 10 sek a podrženo při 10 amps dokud všechny stopy vzorků nezanikly ($\sim 1 - 2$ min). Spektra se snímala od 50 – 800 amu při 2 sek na snímek. HPLC –

elektrosprayová hmotnostní spektra (HPLC ES-MS) byla obdržena použitím přístroje Hewlett-Packard 1100 HPLC vybaveného kvarterní pumpou, měnitelným detektorem vlnové délky, sloupcem C-18 a hmotnostním spektrometrem Finnigan LCQ s iontovou pastí a s elektrosprayovou ionizací. Spektra byla snímána od 120 – 800 amu použitím měnitelného iontového času podle počtu iontů ve zdroji. Plynová chromatografie – iontově selektivní hmotnostní spektra (GC-MS) byla obdržena pomocí plynového chromatografu Hewlett Packard 5890 vybaveného sloupcem HP-1 methylsilikonu (povrchová vrstva 0,33 mM; 25 m x 0,2 mm) a hmotnostně selektivního detektoru Hewlett Packard 5971 (ionizační energie 70 eV). Elementární analýza byla provedena u Robertson Microlit Labs, Madison NJ.

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

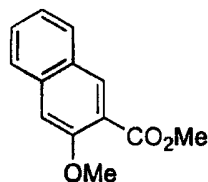
Seznam zkratk a akronymů

AcOH	kyselina octová
anh	bezvodý
atm	atmosféra
BOC	tert-butoxykarbonyl
CDI	1,1'-karbonyldiimidazol
conc	koncentrovaný
d	den
dec	degradace
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPPA	difenylfosforylazid
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
EtOAc	ethylacetát
EtOH	ethanol (100%)
Et ₂ O	diethylether

Et ₃ N	triethylamin
h	hodina
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
<i>m</i> -CPBA	3-chlorperoxybenzoová kyselina
MeOH	methanol
pet. ether	petrolether (rozmezí varu 30-60°C)
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluoroctová kyselina
Tf	trifluormethansulfonyl

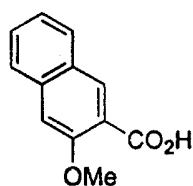
Příklady provedení vynálezu

- A. Obecné způsoby syntézy substituovaných anilinů
- A1. Obecný způsob přípravy arylaminu zahrnující vznik etheru, saponifikaci esteru, Curtiův přesmyk a odstranění chránicí skupiny z karbamátu.
- Syntéza 2-amino-3-methoxynaftalenu



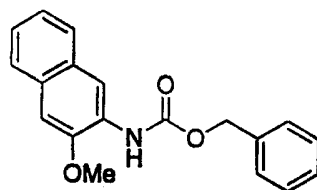
Krok 1. Methyl-3-methoxy-2-naftoát

Kašovitá směs methyl-3-hydroxy-2-naftoátu (10,1 g, 50,1 mmol) a K₂CO₃ (7,96 g, 57,6 mmol) v DMF (200 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 min, pak se nechá reagovat s jodmethanem (3,43 ml, 55,1 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak nechá reagovat s vodou (200 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄), koncentrují za sníženého tlaku (přibližně 0,4 mmHg přes noc), čímž se získá methyl-3-methoxy-2-naftoát jako jantarový olej (10,30 g): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).



Krok 2. 3-Methoxy-2-naftoová kyselina

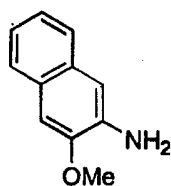
Roztok methyl-3-methoxy-2-naftoátu (6,28 g, 29,10 mmol) a vody (10 ml) v MeOH (100 ml) při pokojové teplotě se nechá reagovat s roztokem 1 N NaOH (33,4 ml, 33,4 mmol). Směs se zahřívá při refluxu po dobu 3 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a okyslí 10% roztokem kyseliny citronové. Výsledný roztok se extrahuje s EtOAc (2x100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje hexany, pak promyje několikrát hexany, čímž se získá 3-methoxy-2-naftoová kyselina jako bílá pevná látka (5,40 g, 92%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 12,83 (br s, 1 H).



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

Roztok 3-methoxy-2-naftoové kyseliny (3,36 g, 16,6 mmol) a Et₃N (2,59 ml, 18,6 mmol) v bezvodém toluenu (70 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 min, pak se nechá reagovat s roztokem DPPA (5,12 g, 18,6 mmol) v toluenu (10 ml) zavedením do reakční směsi pipetou. Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 2 hodin. Po ochlazení směsi na pokojovou teplotu se injekční stříkačkou přidá benzyloxyalkohol (2,06 ml, 20 mmol). Směs se pak přes noc ohřeje na teplotu 80°C. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zžháš 10% roztokem citronové kyseliny a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 14% EtOAc a 86% hexany, čímž se získá 2-(N-(karbobenzyloxy)amino)-3-

methoxynaftalen jako světle žlutý olej (5,1 g, 100%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,89 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,27-7,44 (m, 5H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).

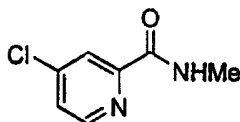


Krok 4. 2-Amino-3-methoxynaftalen

Kašovitá směs 2-(*N*-(karbobenzyloxy)amino-3-methoxynaftalenu (5,0 g, 16,3 mmol) a 10% Pd/C (0,5 g) v EtOAc (70 ml) se udržuje přes noc pod atm. dusíku (pomocí balónku) při pokojové teplotě. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 2-amino-3-methoxynaftalen jako světle růžový prášek (2,40 g, 85%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,86 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); EI-MS m/z 173 (M^+).

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

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

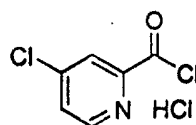


Krok 1a. Syntéza 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu Menisciho reakcí

Upozornění: tato reakce je velmi nebezpečná a potenciálně explosivní. Do míchaného roztoku 4-chlorpyridinu (10,0 g) v *N*-methylformamidu (250 ml) při pokojové teplotě se přidá koncentrovaná H_2SO_4 (3,55 ml) k vytvoření exotermní reakce. Do této směsi se přidá H_2O_2 (30 hmotn.% v H_2O , 17 ml), poté $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,56 g) k vytvoření další exotermní reakce. Výsledná směs se míchá v tmavé místnosti při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak pomalu ohřívá po dobu 4 hodin při teplotě 45 °C. Po skončení tvorby bublinek se reakce zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 16 hodin. Výsledný zakalený hnědý roztok se zředí s H_2O (700 ml), poté 10% roztokem NaOH (250 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (3 x 500 ml). Organické fáze se odděleně promyjí nasyceným roztokem

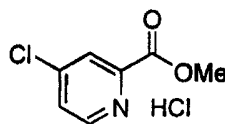
NaCl (3 x 150 ml), pak se spojí, suší (MgSO_4) a filtrují přes vrstvu silikagelu a promyjí EtOAc. Výsledný hnědý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientem 50% EtOAc/50% hexanů až 80% EtOAc/20% hexany). Výsledný žlutý olej krystalizuje při teplotě 0 °C po 72 hodinách za vzniku 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu (0,61 g, 5,3%): TLC (50% EtOAc/50% hexan) $R_f=0,50$;

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,04 (d, $J=5,1$ Hz, 3H), 7,43 (dd, $J=5,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,44 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H); CI-MS m/z 171 ($(\text{M}+\text{H})^+$).



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

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

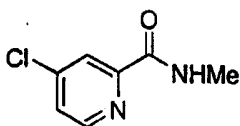


Krok 2. Syntéza hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu

Bezvodý DMF (10,0 ml) se pomalu přidává do SOCl_2 (300 ml) při teplotě 40-48°C. Roztok se míchá v tomto teplotním rozmezí po dobu 10 min, pak v průběhu 30 minut se přidává pikolinová kyselina (100 g, 812 mmol). Výsledný roztok se zahřívá při teplotě 72°C (intenzivní uvolňování SO_2) po dobu 16 hodin za vzniku žluté pevné látky. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí toluenem (500 ml) a koncentruje na 200 ml. Přidání toluenu a následné koncentrování se provede ještě dvakrát. Výsledný téměř suchý

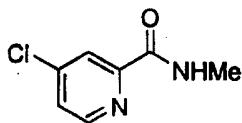
zbytek se filtruje a pevná látka se promyje toluenem (50 ml) a suší za vysokého vakua po dobu 4 hodin, čímž se získá hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu jako bílá pevná látka (27,2 g, 16%). Tato látka se dá stranou.

Červený filtrát se přidá do roztoku MeOH (200 ml) v takové míře, aby se teplota směsi udržela pod 55°C. Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 45 min, ochladí na teplotu 5°C a nechá po kapkách reagovat s Et₂O (200 ml). Výsledná pevná látka se filtruje, promyje s Et₂O (200 ml) a suší za sníženého tlaku při teplotě 35°C, čímž se získá hydrochlorid methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu jako bílá pevná látka (110 g, 65%): Teplota tání 108-112°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H); 7,82 (dd, J=5,5, 2,2 Hz, 1H); 8,08 (d, J=2,2 Hz, 1H); 8,68 (d, J=5,5 Hz, 1H); 10,68 (br s, 1 H); HPLC ES-MS m/z 172 ((M+H)⁺).



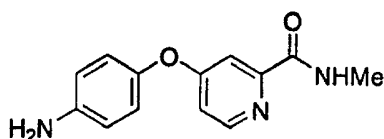
Krok 3a. Syntéza 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidu z methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu

Suspenze hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu (89,0 g, 428 mmol) v MeOH (75 ml) při teplotě 0°C se nechá reagovat s 2,0 M roztokem methylaminu v THF (1 l) v takové míře, aby se teplota směsi udržela pod 5 °C. Výsledná směs se skladuje při teplotě 3°C po dobu 5 hodin, pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se suspenduje v EtOAc (1 l) a filtruje. Filtrát se promyje nasyceným roztokem NaCl (500 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid jako světle žluté krystaly (71,2 g, 97%): Teplota tání 41-43°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,81 (s, 3H), 7,74 (dd, J=5,1, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,2, 1H), 8,61 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,85 (br d, 1 H); CI-MS m/z 171 ((M+H)⁺).



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

Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu (7,0 g, 32,95 mmol) se po částech přidává do směsi 2,0 M roztoku methylaminu v THF (100 ml) a MeOH (20 ml) při teplotě 0°C. Výsledná směs se skladuje při teplotě 3°C po dobu 4 hodin, pak koncentruje za sníženého tlaku. Výsledné téměř suché pevné látky se suspendují v EtOAc (100 ml) a filtrují. Filtrát se promyje nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid jako žlutá krystalická pevná látka (4,95 g, 88%): Teplota tání 37-40°C.

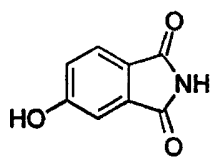


Krok 4. Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu

Roztok 4-aminofenolu (9,60 g, 88,0 mmol) v bezvodém DMF (150 ml) se nechá reagovat s *tert*-butoxidem draselným (10,29 g, 91,7 mmol) a červená až hnědá směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Směs se nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem (15,0 g, 87,9 mmol) a K₂CO₃ (6,50 g, 47,0 mmol), pak zahřívá při teplotě 80°C po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (500 ml) a nasyceného roztoku NaCl (500 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje EtOAc (300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (4 x 1000 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Výsledné pevné látky se suší za sníženého tlaku při teplotě 35°C po dobu 3 hodin, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin jako světle hnědá pevná látka 17,9 g, 84%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,77 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 5,17 (br s, 2H), 6,64, 6,86 (AA'BB' kvartet, *J*=8,4 Hz, 4H), 7,06 (dd, *J*=5,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,73 (br d, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 244 ((*M*+*H*)⁺).

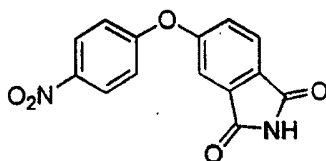
A3. Obecný způsob syntézy anilinů nukleofilní aromatickou adicí a redukcí nitroarenu.

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



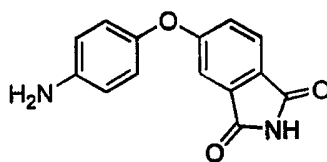
Krok 1. Syntéza 5-hydroxyizoindolin-1,3-dionu

Do směsi uhličitanu amonného (5,28 g, 54,9 mmol) v koncentrované AcOH (25 ml) se pomalu přidává 4-hydroxyftalová kyselina (5,0 g, 27,45 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 120°C po dobu 45 min, pak se čirá, světle žlutá směs se zahřívá při teplotě 160°C po dobu 2 hodin. Výsledná směs se udržuje při teplotě 160 °C a koncentruje na přibližně 15 ml, pak ochladí na pokojovou teplotu a pH se upraví na 10 1N roztokem NaOH. Tato směs se ochladí na teplotu 0°C a pomalu okyselí na pH 5 1N roztokem HCl. Výsledný precipitát se spojí filtrací a suší za sníženého tlaku, čímž se získá 5-hydroxyizoindolin-1,3-dion jako světle žlutý prášek (3,24 g, 72%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,00-7,03 (m, 2H), 7,56 (d, $J=9,3\text{Hz}$, 1H).



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

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

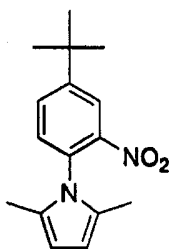


Krok 3. Syntéza 5-(4-aminofenoxy)izoindolin-1,3-dionu

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

A4. Obecný způsob syntézy pyrrolylanilinů.

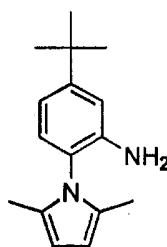
Syntéza 5-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilinu



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

Do míchaného roztoku 2-nitro-4-*tert*-butylanilinu (0,5 g, 2,57 mmol) v cyklohexanu (10 ml) se injekční stříkačkou přidá AcOH (0,1 ml) a acetonylaceton (0,299 g, 2,63 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 120°C po dobu 72 hodin, přičemž se odstraní těkavé látky azeotropickým způsobem. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí CH_2Cl_2 (10 ml) a postupně promyje 1N roztokem HCl (15 ml) a 1N roztokem NaOH (15 ml) a nasyceným roztokem NaCl (15 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná oranžová až hnědá pevná látka se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (60 g SiO_2 ; gradient 6% EtOAc/94% hexan až 25% EtOAc/75% hexan),

čímž se získá 1-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)-2,5-dimethylpyrrol jako oranžá až žlutá pevná látka (0,34 g, 49%): TLC (15% EtOAc/85% hexan) R_f 0,67; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 5,84 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,88 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); CI-MS m/z 273 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 50%).

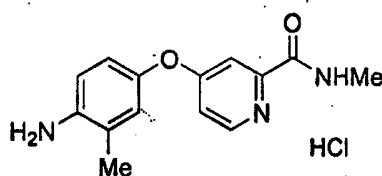


Krok 2. Syntéza 5-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilinu

Kašovitá směs 1-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)-2,5-dimethylpyrrolu (0,341 g, 1,25 mmol), 10%Pd/C (0,056 g) a EtOAc (50 ml) pod atm. vodíku(balónek) se míchá po dobu 72 hodin, pak filtruje přes vrstvu celitu®. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 5-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin jako nažloutlá pevná látka (0,30 g, 99%): TLC (10% EtOAc/90% hexan) $R_f=0,43$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,87-1,91 (m, 8H), 5,85 (br s, 2H), 6,73-6,96 (m, 3H), 7,28 (br s, 1H).

A5. Obecný způsob syntézy anilinů nukleofilní aromatickou substitucí anilinů.

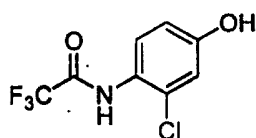
Syntéza hydrochloridu 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-methylanilinu



Roztok 4-amino-3-methylfenolu (5,45 g, 44,25 mmol) v suchém dimethylacetamidu (75 ml) se nechá reagovat s *tert*-butoxidem draselným (10,86 g, 96,77 mmol) a černá směs se míchá při pokojové teplotě, dokud teplota v baňce nedosáhne pokojové teploty. Směs se pak nechá reagovat s 4-chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamidem (způsob A2, krok 3b; 7,52 g, 44,2 mmol) a zahřívá při teplotě 110°C po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a zředí vodou (75 ml). Organická vrstva se extrahuje EtOAc (5 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl(200

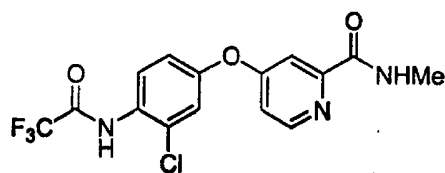
ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbylý černý olej se nechá reagovat s Et_2O (50 ml) a sonikuje. Roztok se pak nechá reagovat s HCl (1 M v Et_2O ; 100 ml) a míchá při pokojové teplotě po dobu 5 minut. Výsledná tmavě růžová pevná látka (7,04 g, 24,1 mmol) se odstraní filtrací z roztoku a skladuje před použitím za nepřístupu vzduchu při teplotě 0°C : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,41 (s, 3H), 2,78 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 4,93 (br s, 2H), 7,19 (dd, $J=8,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=5,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,99 (q, $J=4,8$ Hz, 1H).

A6. Obecný způsob syntézy anilinů z hydroxyanilinů zavedením chránicí skupiny na dusík, nukleofilní aromatickou substitucí a odstraněním chránicí skupiny.
 Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinu



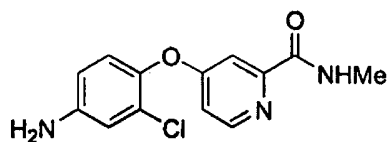
Krok 1: Syntéza 3-chlor-4-(2,2,2-trifluoracetylamino)fenolu

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



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

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

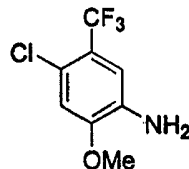


Krok 3. Syntéza 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinu

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

A7. Obecný způsob odstranění chránicí skupiny z acylovaného anilinu.

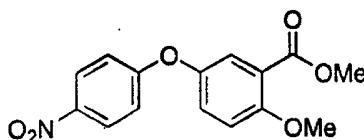
Syntéza 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinu



Suspenze 3-chlor-6-(*N*-acetyl)-4-(trifluormethyl)anizolu (4,00 g, 14,95 15 mmol) v 6M roztoku HCl (24 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny. Výsledný roztok se ochladí na pokojovou teplotu, přičemž trochu ztuhne. Výsledná směs se zředí vodou (20 ml), pak se nechá reagovat se směsí pevného NaOH a nasyceného roztoku NaHCO₃, dokud není roztok bazický. Organická vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin jako hnědý olej (3,20 g, 14,2 mmol): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

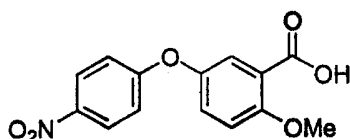
A8. Obecný způsob syntézy ω-alkoxy-ω-karboxyfenylanilinů.

Syntéza 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilinu.



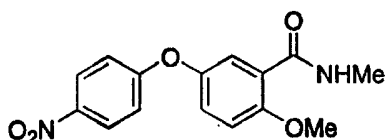
Krok 1. 4-(3-Methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:

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



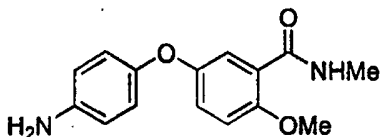
Krok 2. 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:

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



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

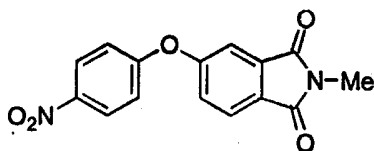
Do roztoku 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (0,50 g, 1,75 mmol) v CH₂Cl₂ (12 ml) se po částech přidá SOCl₂ (0,64 ml, 8,77 mmol). Výsledný roztok se zahřívá při refluxu po dobu 18 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná žlutá pevná látka se rozpustí v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



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

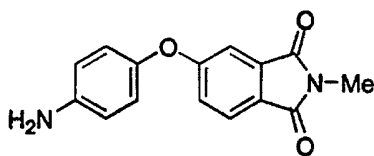
Kašovitá směs 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (0,78 g, 2,60 mmol) a 10% Pd/C (0,20 g) v EtOH (55 ml) se míchá pod 1 atm. H₂ (balónek) po dobu 2,5 dne, pak se filtruje přes vrstvu celitu®. Výsledný roztok se koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)-4-methoxyfenoxy)anilin jako bělavá pevná látka (0,68 g, 96%): TLC (0,1% Et₃N/99,9% EtOAc) R_f=0,36.

A9. Obecný způsob přípravy anilinů obsahujících ω-alkylftalimid.
 Syntéza 5-(4-aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionu



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

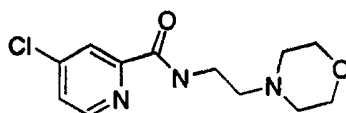
Kašovitá směs 5-(4-nitrofenoxi)izoindolin-1,3-dionu (A3 krok 2; 1,0 g, 3,52 mmol) a NaH (0,13 g, 5,27 mmol) v DMF (15 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak se nechá reagovat s methyljodidem (0,3 ml, 4,57 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, ochladí na °C a nechá reagovat vodou (10 ml). Výsledné pevné látky se spojí a suší za sníženého tlaku, čímž se získá 5-(4-nitrofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dion jako světle žlutá pevná látka (0,87 g, 83%): TLC (35% EtOAc/65% hexan) R_f=0,61.



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

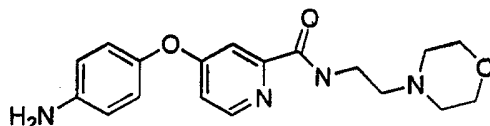
Kašovitá směs 5-(4-nitrofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionu (0,87 g, 2,78 mmol) a 10% Pd/C (0,10 g) v MeOH se míchá pod 1 atm. H₂ (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledné žluté pevné látky se rozpustí v EtOAc (3 ml) a filtrují přes vrstvu silikagelu (60% EtOAc/40% hexan), čímž se získá 5-(4-aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dion jako žlutá pevná látka (0,67 g, 86%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) R_f=0,27.

A10. Obecný způsob syntézy ω -karbamoylarylanilinů reakcí ω -alkoxykarbonylarylových
prekurzorů s aminy. Syntéza 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinu



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

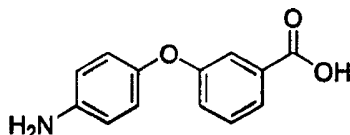
Do roztoku hydrochloridu methyl-4-chlorpyridin-2-karboxylátu (způsob A2, krok 2; 1,01 g, 4,86 mmol) v THF (20 ml) se po kapkách přidá 4-(2-aminoethyl)morfolin (2,55 ml, 19,4 mmol) a výsledný roztok se zahřívá při refluxu po dobu 20 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s vodou (50 ml). Výsledná směs se extrahuje s EtOAc (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridin jako žlutý olej (1,25 g, 95%): TLC (10% MeOH/90% EtOAc) $R_f=0,50$.



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

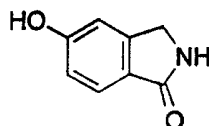
Roztok 4-aminofenolu (0,49 g, 4,52 mmol) a *tert*-butoxidu draselného (0,53 g, 4,75 mol) v DMF (8 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, pak se postupně nechá reagovat s 4-chlor-2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridinem (1,22 g, 4,52 mmol) a K_2CO_3 (0,31 g, 2,26 mmol). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 75°C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (25 ml) a nasyceného roztoku NaCl (25 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje s EtOAc (25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (3 x 25 ml) a koncentrují za sníženého tlaku. Výsledná hnědá pevná látka se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (58 g) gradientem 100% EtOAc až 25% MeOH/75% EtOAc, čímž se získá 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin (1,0 g, 65%): TLC (10% MeOH/90% EtOAc) $R_f=0,32$.

- A11. Obecný způsob redukce nitroarenů na arylaminy.
Syntéza 4-(3-karboxyfenoxy)anilinu.



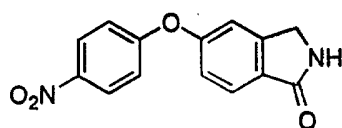
Kašovitá směs 4-(3-karboxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (5,38 g, 20,7 mmol) a 10% Pd/C (0,50 g) v MeOH (120 ml) se míchá pod atm. H₂ (balónek) po dobu 2 dnů. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu®, pak koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-karboxyfenoxy)anilin jako hnědá pevná látka (2,26 g, 48%): TLC (10% MeOH/90% CH₂Cl₂) R_f=0,44 (portáhlá tečka).

- A12. Obecný způsob syntézy anilinů obsahujících izoindolinon.
Syntéza 4-(1-oxoizoindolin-5-yloxy)anilinu.



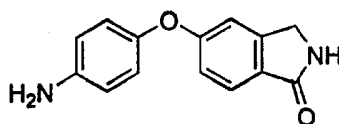
Krok 1. Syntéza 5-hydroxyizoindolin-1-onu

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



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

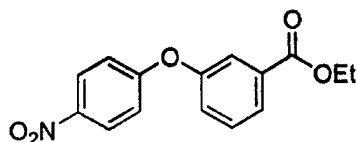
Do kašovitě směsi NaH (0,39 g, 16,1 mmol) v DMF při teplotě 0°C se po částech přidá 5-hydroxyizoindolin-1-on (2,0 g, 13,4 mmol). Výsledná kašovitá směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá po dobu 45 minut, pak se přidá 4-fluor-1-nitrobenzen a směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 3 hodin. Směs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



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

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

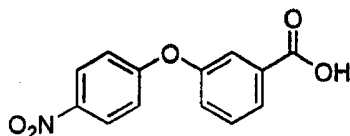
A13. Obecný způsob syntézy ω -karbamoylanilinů přes amid připravený pomocí EDCI a redukcí nitroarenu. Syntéza 4-(3-*N*-methylkarbamoylfenoxy)anilinu.



Krok 1. Syntéza 4-(3-ethoxykarbonylfenoxy)-1-nitrobenzenu

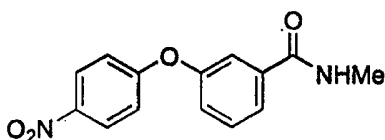
Směs 4-fluor-1-nitrobenzenu (16 ml, 150 mmol), ethyl-3-hydroxybenzoátu 25 g, 150 mmol) a K₂CO₃ (41 g, 300 mmol) v DMF (125 ml) se zahřívá při refluxu přes noc,

ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s vodou (250 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 10% EtOAc a 90% hexanu, čímž se získá 4-(3-ethoxykarbonylfenoxy)-1-nitrobenzen jako olej (38 g).



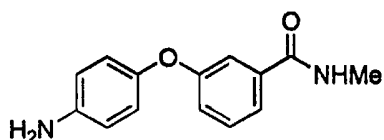
Krok 2. Syntéza 4-(3-karboxyfenoxi)-1-nitrobenzenu

Do intenzivně míchané směsi 4-(3-ethoxykarbonylfenoxy)-1-nitrobenzenu (5,14 g, 17,9 mmol) ve směsi THF a vody(3:1)(75 ml) se přidá roztok $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,50 g, 35,8 mmol) ve vodě (36 ml). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 50°C přes noc, pak ochladí na pokojovou teplotu, koncentruje za sníženého tlaku a okyselí na $\text{pH}=2$ 1M roztokem HCl. Výsledná světle žlutá pevná látka se odstraní filtrací a promyje hexanem, čímž se získá 4-(3-karboxyfenoxi)-1-nitrobenzen (4,40 g, 95%).



Krok 3. Syntéza 4-(3-(N-methylkarbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzenu

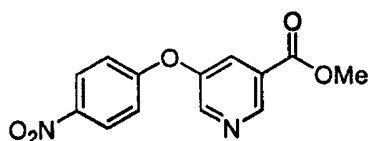
Směs 4-(3-karboxyfenoxi)-1-nitrobenzenu (3,72 g, 14,4 mmol), $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ (3,63 g, 18,6 mmol), *N*-methylmorfolinu (1,6 ml, 14,5 mmol) a methylaminu (2,0 M v THF; 8 ml, 16 mmol) v CH_2Cl_2 (45 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dnů, pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v EtOAc (50 ml) a výsledná směs se extrahuje s 1M roztokem HCl (50 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl(50 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxi)-1-nitrobenzen ve formě oleje (1,89 g).



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

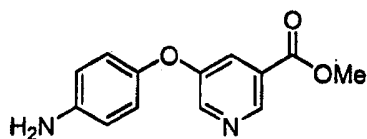
Kašovitá směs 4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzenu (1,89 g, 6,95 mmol) a 5% Pd/C (0,24 g) v EtOAc (20 ml) se míchá pod atm. H₂ (balónek) přes noc. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu celitu® a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému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

A14. Obecný způsob syntézy ω -karbamoylanilinů přes amid připravený pomocí EDCI a redukcí nitroarenu. Syntéza 4-3-(5-methylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinu



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

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

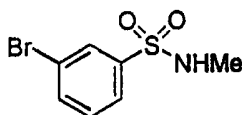


Krok 2. Syntéza 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinu

Kašovitá směs 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzenu (0,60 g, 2,20 mmol) a 10% Pd/C v MeOH/EtOAc se míchá pod atm. H₂ (balónek) po dobu 72 hodin. Výsledná směs se filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu gradientem 10% EtOAc/90%hexanu, 30% EtOAc/70%hexanu až 50% EtOAc/50%hexanu), čímž se získá 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin (0,28 g, 60%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 6,71, (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,73 (, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

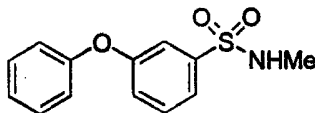
A15. Syntéza anilinu elektrofilní nitrací a redukcí.

Syntéza 4-(3-methylsulfamoylfenoxy)anilinu.



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

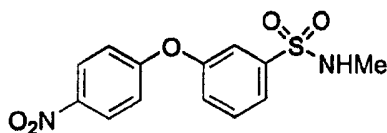
Do roztoku 3-brombenzensulfonylchloridu (2,5 g, 11,2 mmol) v THF (15 ml) při teplotě 0°C se přidá methylamin (2,0 M v THF; 28 ml, 56 mmol). Výsledný roztok se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá při pokojové teplotě přes noc. Výsledná směs se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (25 ml) a 1 M roztoku HCl (25 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje EtOAc (2 x 25 ml). Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem NaCl(25 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-methyl-3-brombenzensulfonamid jako bílá pevná látka (2,8 g, 99%).



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

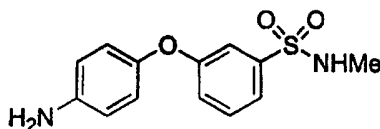
Do kašovitě směsi fenolu (1,9 g, 20 mmol), K₂CO₃ (6,0 g, 40 mmol) a CuI (4 g, 20 mmol) v DMF (25 ml) se přidá *N*-methyl-3-brombenzensulfonamid (2,5 g, 10 mmol) a výsledná směs se míchá při refluxu přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a rozdělí mezi vrstvu EtOAc (50 ml) a 1 N roztoku HCl (50 ml). Vodná fáze se znovu extrahuje s EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se postupně promyjí vodou (2 x 50 ml) a nasyceným

roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbylý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v systému 30% EtOAc a 70% hexanu, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)benzen (0,30 g).



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

Do roztoku 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)benzenu (0,30 g, 1,14 mmol) v TFA (6 ml) při teplotě -10°C se po částech přidává v průběhu 5 minut NaNO₂ (0,097 g, 1,14 mmol). Výsledný roztok se míchá při teplotě -10°C po dobu 1 hodiny, pak se ohřeje na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vrstvu EtOAc (10 ml) a vody (10 ml). Organická fáze se postupně promyje vodou (10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (10 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)-1-nitrobenzen (0,20 g). Tato látka se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

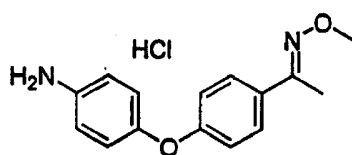


Krok 4. Syntéza 4-(3-(*N*-methylsulfamoyl)fenyloxy)anilinu

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

A16. Modifikace ω-ketonů. Syntéza hydrochloridu

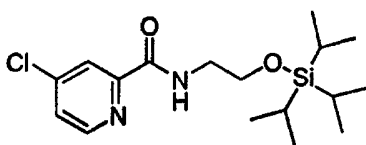
4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxy)anilinu



Do kašovitě směsi hydrochloridu 4-(4-acetylfenoxy)anilinu (přípraveného analogickým způsobem jako v příkladu A13, krok 4; 1,0 g, 3,89 mmol) ve směsi EtOH (10 ml) a pyridinu (1,0 ml) se přidá *O*-methylhydroxylaminhydrochloridu (0,65 g, 7,78 mmol, 2,0 ekviv.). Výsledný roztok se zahřívá při refluxu po dobu 30 minut, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se trituruje vodou (10 ml) a promyje vodou, čímž se získá hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxy)anilinu jako žlutá pevná látka (0,85 g): TLC (50% EtOAc/50% petrolether) $R_f=0,78$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,90 (s, 3H), 5,70 (s, 3H); HPLC-MS m/z 257 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

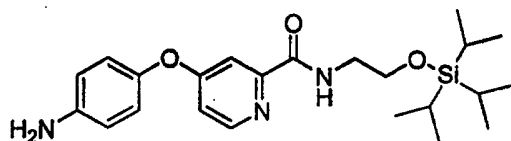
A17. Syntéza *N*-(ω -silyloxyalkyl)amidů. Syntéza

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



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

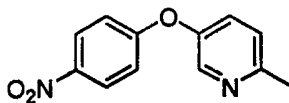
Do roztoku 4-chlor-*N*-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-karboxamidu, (přípraveného analogickým způsobem jako v příkladu A2, krok 3b; 1,5 g, 7,4 mmol) v bezvodém DMF (7 ml) se přidá triisopropylsilylchlorid (1,59 g, 8,2 mmol, 1,1 ekviv.) a imidazol (1,12 g, 16,4 mmol, 2,2 ekviv.). Výsledný žlutý roztok se míchá po dobu 3 hodin při pokojové teplotě, pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vrstvu vody (10 ml) a EtOAc (10 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické fáze se suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 4-chlor-2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)pyridinkarboxamid jako oranžový olej (2,32 g, 88%). Tato látka se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.



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

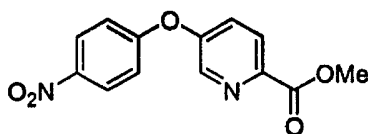
Do roztoku 4-hydroxyanilinu (0,70 g, 6,0 mmol) v bezvodém DMF (8 ml) se najednou přidá *tert*-butoxid draselný (0,67 g, 6,0 mmol, 1,0 ekvív.). Reakce je exotermní. Po vychladnutí na pokojovou teplotu se přidá roztok 4-chlor-2-(*N*-(2-triisopropylsilyloxy)ethyl)pyridinkarboxamidu (2,32 g, 6 mmol, 1 ekvív.)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

A18. Syntéza esterů 2-pyridinkarboxylátu oxidací 2-methylpyridinů. Syntéza 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinu.



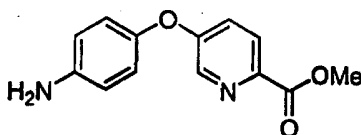
Krok 1. 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen.

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



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

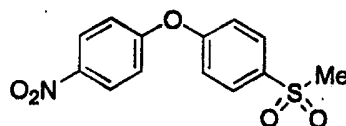
Směs 4-(5-(2-methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzenu (1,70 g, 7,39 mmol) a oxidu seleničitého (2,50 g, 22,2 mmol, 3,0 ekv.) v pyridinu (20 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 5 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná kašovitá směs se filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v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



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

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

A19. Syntéza ω-sulfonylfenylanilinů. Syntéza 4-(4-methylsulfonylfenyoxy)anilinu.



Krok 1. 4-(4-methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzen:

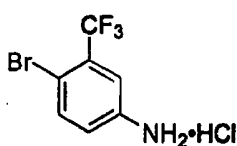
Do roztoku 4-(4-methylthiofenoxy)-1-nitrobenzen (2,0 g, 7,7 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) při teplotě 0°C se pomalu přidává *m*-CPBA (57-86%, 4,0 g) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs se nechá reagovat s 1 N roztokem NaOH (25 ml). Organická vrstva se postupně promyje 1N roztokem NaOH (25 ml), vodou (25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzen jako pevná látka (2,1 g).

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

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

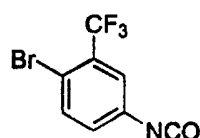
B. Syntéza prekurzorů močoviny

B1. Obecný způsob syntézy izokyanátů z anilinů pomocí CDI. Syntéza 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu.



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

Do roztoku 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (64 g, 267 mmol) v Et_2O (500 ml) se po kapkách přidává roztok HCl (1 M v Et_2O ; 300 ml) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledný růžový až bílý precipitát se odstraní filtrací a promyje Et_2O (50 ml), čímž se získá hydrochlorid 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (73 g, 98%).

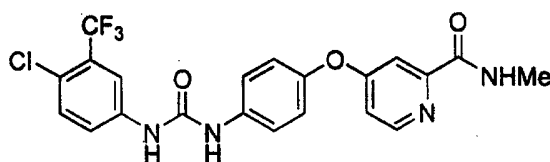


Krok 2. Syntéza 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu

Suspenze hydrochloridu 4-brom-3-(trifluormethyl)anilinu (36,8 g, 133 mmol) v toluenu (278 ml) se nechá po kapkách reagovat s trichlormethylchlorformiátem a výsledná směs se zahřívá při refluxu po dobu 18 hodin. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s toluenem (500 ml), pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá reagovat s CH_2Cl_2 (500 ml), pak koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se znovu zpracovává CH_2Cl_2 a koncentruje, čímž se získá žlutý olej, který se skladuje při teplotě -20°C po dobu 16 hodin. Obdržený 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát je ve formě hnědé pevné látky (35,1 g, 86%): GC-MS m/z 265 (M^+).

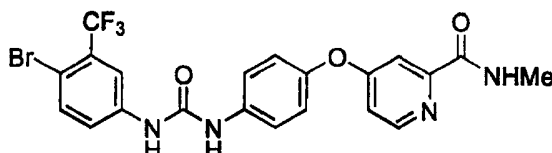
C. Způsoby přípravy močovin

C1a. Obecný způsob syntézy močovin reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



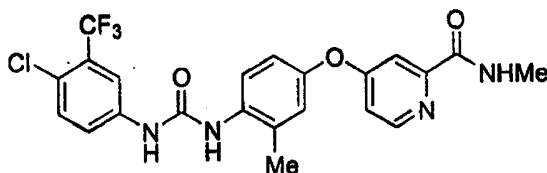
Roztok 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (14,60 g, 65,90 mmol) v CH_2Cl_2 (35 ml) se přidá po kapkách do suspenze 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu (způsob A2, krok 4; 16,0 g, 65,77 mmol) v CH_2Cl_2 (35 ml) při teplotě 0°C . Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 22 hodin. Výsledná žlutá pevná látka se odstraní filtrací, promyje CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) a suší za sníženého tlaku (přibližně 1 mm Hg), čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako bělavá pevná látka (28,5 g, 93%): Teplota tání $207-209^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,77 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 8,11 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,77 (br d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C1b. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



Roztok 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (způsob B1, krok 2; 8,0 g, 30,1 mmol) v CH₂Cl₂ (80 ml) se přidá po kapkách do roztoku 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinu (způsob A2, krok 4; 7,0 g, 28,8 mmol) v CH₂Cl₂ (40 ml) při teplotě 0°C. Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná žlutá pevná látka se odstraní filtrací, promyje CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) a suší za sníženého tlaku (přibližně 1 mm Hg) při teplotě 40°C, čímž se získá *N*-(4-brom-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako světle žlutá pevná látka (13,2 g, 90%): Teplota tání 203-205°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, 25 J=2,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Hz; 1 H), 8,77 (br d, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H); HPLC ES-MS m/z 509 ((M+H)⁺).

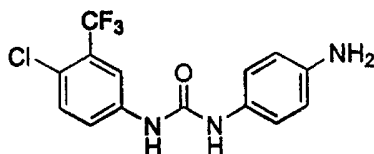
C1c. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močoviny



Roztok 2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))anilinu (způsob A5; 0,11g, 0,45 mmol) v CH₂Cl₂ (1 ml) se nechá reagovat s Et₃N (0,16 ml) a 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátem (10 g, 0,45 mmol). Výsledný hnědý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 6 dnů, nechá reagovat s vodou (5 ml). Vodná fáze se znovu

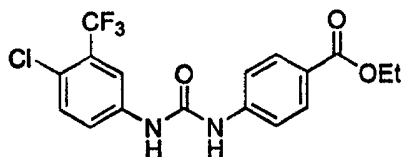
extrahuje EtOAc (3 x 5 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(2-methyl-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močovina jako hnědý olej (0,11 g, 0,22 mmol): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,03 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=5,5, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,62 (app d, J=2,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); 8,50 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,78 (q, J=5,2, 1 H), 9,52 (s, 1 H); HPLC ES-MS m/z 479 ((M+H)⁺).

C1d. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močoviny



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

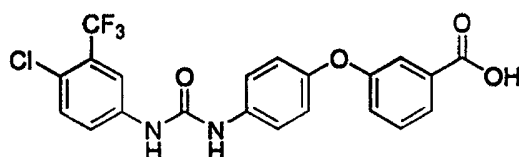
C1e. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močoviny



Do roztoku ethyl-4-izokyanátobenzoátu (3,14 g, 16,4 mmol) v CH₂Cl₂ (30 ml) se přidá 4-chlor-3-(trifluormethyl)anilin (3,21 g, 16,4 mmol) a roztok se míchá při pokojové

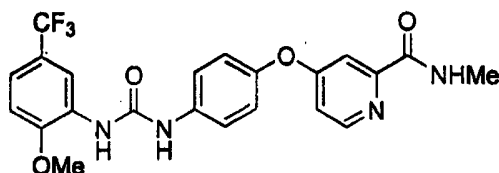
teplotě přes noc. Výsledná kašovitá směs se zředí CH_2Cl_2 (50 ml) a filtruje, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močovina jako bílá pevná látka (5,93 g, 97%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) $R_f=0,44$.

C1f. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina



Do roztoku 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (1,21 g, 5,46 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml) se přidá 4-(3-karboxyfenoxy)anilin (způsob A11; 0,81 g, 5,76 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak se nechá reagovat s MeOH (8 ml) a míchá další 2 hodiny. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná hnědá pevná látka se trituruje roztokem EtOAc a hexanu (1:1), čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina jako bělavá pevná látka (1,21 g, 76%).

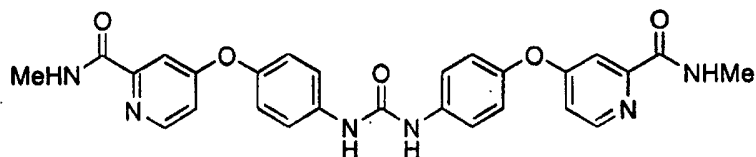
C2a. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu. Syntéza *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



Do roztoku 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinu (0,15 g) v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) při teplotě 0°C se přidá CDI (0,13 g). Výsledný roztok se ohřívá na pokojovou teplotu 1 hodinu, míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem (0,18 g). Výsledný žlutý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 72 hodin, nechá reagovat s H_2O (125 ml). Výsledná vodná směs

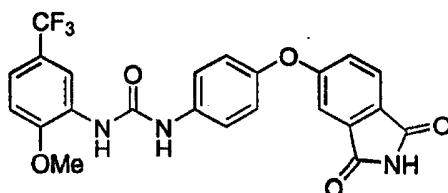
se extrahuje s EtOAc (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje (90% EtOAc/10% hexan). Výsledná bílá pevná látka se spojí filtrací a promyje EtOAc. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbylý olej se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v gradientu 33% EtOAc/67% hexan, 50% EtOAc/50% hexanu až 100% EtOAc, čímž se získá *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako světle hnědá pevná látka (0,098 g, 30%): TLC (100% EtOAc) $R_f=0,62$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,76 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,1-7,6 a 8,4-8,6 (m, 11H), 8,75 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 9,55 (s, 1 H); FAB-MS m/z 461 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C2b. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu. Symetrické močoviny jako vedlejší produkty při přípravě *N,N'*-karbonyldiimidazolu. Syntéza bis(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



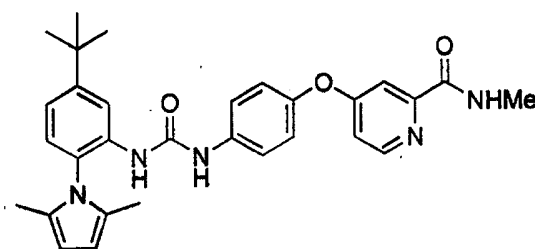
Do míchaného roztoku 3-amino-2-methoxychinolinu (0,14 g) v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) při teplotě 0°C se přidá CDI (0,13 g). Výsledný roztok se ohřívá na pokojovou teplotu 1 hodinu, míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná směs se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem (0,18 g). Výsledný žlutý roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 72 hodin, nechá reagovat s vodou (125 ml). Výsledná vodná směs se extrahuje EtOAc (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO_4) a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje ve směsi 90% EtOAc a 10% hexanu. Výsledná bílá pevná látka se spojí filtrací a promyje EtOAc, čímž se získá bis(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina (0,081 g, 44%): TLC (100% EtOAc) $R_f=0,50$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,76 (d, $J=5,1$ Hz, 6H), 7,1-7,6 (m, 12H), 8,48 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,86 (s, 2H); HPLC ES-MS m/z 513 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C2c. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí izokyanátu s anilinem. Syntéza *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(1,3-dioxoizindolin-5-yloxy)fenyl)močoviny



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

C2d. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a přidáním druhého anilinu. Syntéza *N*-(5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny



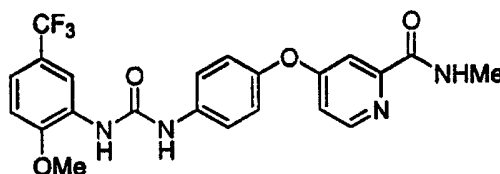
Do míchaného roztoku CDI (0,21g, 1,30 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) se najednou přidá 5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)anilin (způsob A4, krok 2; 0,30 g, 1,24 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, pak se najednou přidá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin (0,065 g, 0,267mmol). Výsledná směs se

zahřívá při teplotě 36°C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu a zředí EtOAc (5 ml). Výsledná směs se postupně promyje vodou (15 ml) a 1N roztokem HCl (15 ml), suší (MgSO₄) a filtruje přes vrstvu silikagelu (50 g), čímž se získá *N*-(5-(*tert*-butyl)-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina jako nažloutlá pevná látka (0,033 g, 24%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) $R_f=0,24$; ¹H NMR (acetone-d₆) δ 1,37 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 2,89 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 6H), 7,17 (dd, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 8,43 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 8,57 (d, $J=2,1\text{ Hz}$, 1 H), 8,80 (br s, 1 H); HPLC ES-MS 512 ((M+H)⁺, 100%).

C3. Kombinační způsob syntézy difenylmočovin s použitím trifosgenu

Jeden z anilinů, se kterým má být provedena kopulační reakce se rozpustí v dichlorethanu (0,10 M). Tento roztok se přidá do 8 ml baňky (0,5 ml) obsahující dichlorethan (1 ml). Do této baňky se přidá roztok bis(trichlormethyl)uhličitanu (0,12 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 0,4 ekviv.), poté diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Baňka se uzavře a zahřívá při teplotě 80°C po dobu 5 hodin, ohřívá při pokojové teplotě po dobu 10 hodin, pak se přidá druhý anilin (0,10 M v dichlorethanu, 0,5 ml, 1,0 ekviv.), diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 4 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s MeOH (0,5 ml). Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku a produkty se čistí na HPLC s reverzní fází.

C4. Obecný způsob syntézy močoviny reakcí anilinu s fosgenem a přidáním druhého anilinu. Syntéza *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močoviny

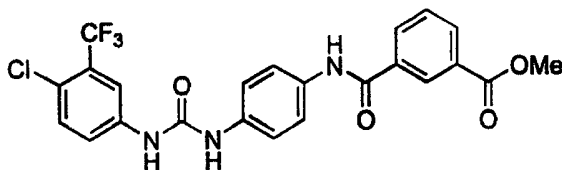


Do míchaného roztoku fosgenu (1,9 M v toluenu; 2,07 ml 0,21g, 1,30 mmol) v CH₂Cl₂ (20 ml) při teplotě 0°C se přidá bezvodý pyridin (0,32 ml), poté 2-methoxy-5-

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

D. Interkonverze močoviny

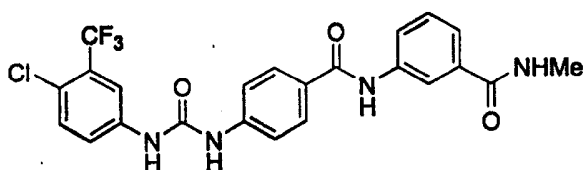
D1a. Konverze ω-aminofenylmočoviny na ω-(aroylamino)fenylmočoviny. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonylfenyl)karboxyaminofenyl)močoviny



Do roztoku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močoviny (způsob Cld; 0,050 g, 1,52 mmol), *mono*-methylizoftalátu (0,25 g, 1,38 mmol), HOBT.H₂O (0,41 g, 3,03 mmol) a *N*-methylmorfolinu (0,33 ml, 3,03 mmol) v DMF (8 ml) se přidá EDCl.HCl (0,29 g, 1,52 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc zředí EtOAc (25 ml) a postupně promyje vodou (25 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (25 ml). Organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná pevná látka se trituruje roztokem EtOAc (80% EtOAc/20% hexan), čímž se získá

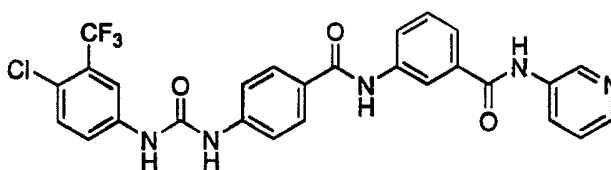
N-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonylfenyl)karboxyaminofenyl)močovina (0,27 g, 43%): Teplota tání 121-122°C; TLC (80% EtOAc/20% hexan) $R_f=0,75$.

D1b. Konverze ω -karboxyfenylmočoviny na ω -(arylkarbamoyl)fenylmočoviny. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoylfenyl)karbamoylfenyl)močoviny



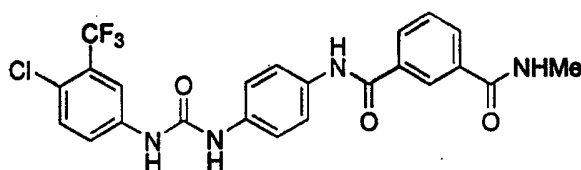
Do roztoku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoylfenyl)karboxyaminofenyl)močoviny (0,14 g, 0,48 mmol), 3-methylkarbamoylanilinu (0,080 g, 0,53 mmol), HOBT.H₂O (0,14 g, 1,07 mmol) a *N*-methylmorfolinu (0,5ml, 1,07 mmol) v DMF (3 ml) při teplotě 0°C se přidá EDCI.HCl (0,10 g, 0,53 mmol). Výsledná směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá přes noc. Výsledná směs se nechá reagovat s vodou (10 ml) a extrahuje EtOAc (25 ml). Organická fáze se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledná žlutá pevná látka se rozpustí v EtOAc (3 ml), filtruje přes vrstvu silikagelu (17 g) gradientem 70% EtOAc/30% hexan až 10% MeOH/90% EtOAc, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoylfenyl)karbamoylfenyl)močovina jako bílá pevná látka (0,097 g, 41%); Teplota tání 225-229°C; TLC (100% EtOAc) $R_f=0,23$.

D1c. Kombinační způsob konverze ω -karboxyfenylmočoviny na ω -(arylkarbamoyl)fenylmočoviny. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-pyridyl)karbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močoviny



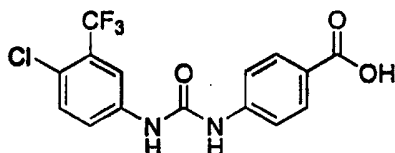
Směs *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močoviny (způsob C1f; 0,030 g, 0,067 mmol) a *N*-cyklohexyl-*N'*-(methylpolystyren)karbodiimidu (55 mg) v 1,2-dichlorethanu (1 ml) se nechá reagovat s roztokem 3-aminopyridinu v CH₂Cl₂ (1 M; 0,074 ml, 0,074 mmol). (V případě nerozpustnosti nebo zakalení se přidává malé množství DMSO). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 36°C přes noc. Zakalená reakční směs se pak se nechá reagovat s THF (1 ml) a v zahřívání se pokračuje po dobu 18 hodin. Výsledná směs se nechá reagovat s poly(4-(izokyanátomethyl)styren) (0,040 g) a výsledná směs se míchá při teplotě 36°C po dobu 72 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu a filtruje. Výsledný roztok se filtruje přes vrstvu silikagelu (1 g). Koncentrace za sníženého tlaku poskytne *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(*N*-(3-(*N*-(3-pyridyl)karbamoyl)fenyl)karbamoyl)fenyl)močovinu (0,024 g, 59%): TLC (70% EtOAc/30% hexan) $R_f=0,12$.

D2. Konverze ω -karboalkoxyarylmočoviny ω -karbamoylarylmočoviny. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močoviny



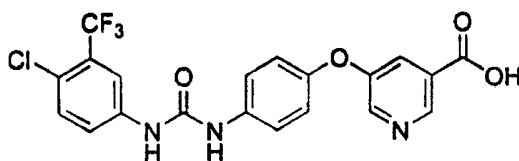
Do vzorku *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-karbomethoxyfenyl)karboxyaminofenyl)močoviny (0,17 g, 0,34 mmol) se přidá methylamin (2 M v THF; 1 ml, 1,7 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)karboxyaminof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

D3. Konverze ω -karboalkoxyarylmočoviny na ω -karboxyarylmočoviny. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močoviny



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

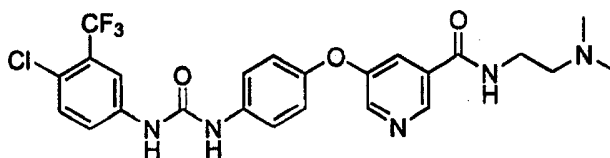
D4. Obecný způsob konverze ω -alkoxyesterů na ω -alkylamidy. Syntéza *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-(2-dimethylaminoethyl)karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny



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

N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyfenyl)močovina se připraví z 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátu a 4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyanilinu (způsob A14, krok 2) analogicky podle způsobu C1a. Suspenze *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxyfenyl)močoviny (0,26 g, 0,56 mmol) v MeOH (10 ml) se nechá reagovat s roztokem KOH (0,14 g, 2,5 mmol) ve vodě (1 ml) a míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Výsledná směs se upraví na pH 5 1 N roztokem HCl.

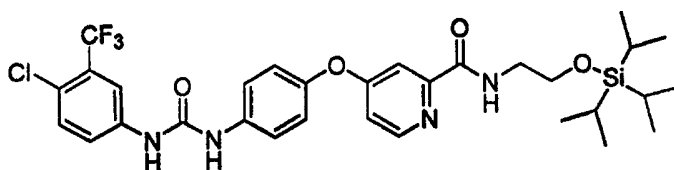
Výsledný precipitát se odstraní filtrací a promyje vodou. Výsledná pevná látka se rozpustí v EtOH (10 ml) a výsledný roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Tento postup se opakuje 2x, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-((4-(3-(5-karboxypyridyl)oxyfenyl)močovina (0,18 g, 71%).



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

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

D5. Obecný způsob odstranění chránicí skupiny z *N*-(ω-silyloxyalkyl)amidů. Syntéza *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hydroxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxyfenyl)močoviny.



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

Sloučeniny uvedené níže v tabulkách jsou syntetizovány podle výše uvedených detailních příkladů:

Syntéza sloučenin podle vynálezu

(pro jednotlivé charakteristiky viz tabulky)

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

Příklad 2: 4-Fluor-1-nitrobenzen a *p*-hydroxyacetofenon se nechá reagovat podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)-1-nitrobenzen. 4-(4-Acetylfenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje podle způsobu A 13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin. A podle způsobu C3 se 3-*tert*-butylanilin nechá reagovat s bis(trichlormethyl)uhličitanem, poté s 4-(4-acetylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

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

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

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

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

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

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

Příklad 10: 4-Fluor-1-nitrobenzen a *p*-hydroxyacetofenon se nechá reagovat podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxi)-1-nitrobenzen. 4-(4-Acetylfenoxi)-1-nitrobenzen se redukuje podle způsobu A13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxi)anilin. Podle způsobu C3 se 5-(trifluormethyl)-2-methoxybutylanilin nechá

reagovat s bis(trichlormethyl)uhlíčanem, poté s 4-(4-acetylphenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B1,

5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

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

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

Příklad 23: 5-(4-Aminofenoxi)izoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A3. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)izoindolin-1,3-dionem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

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

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

Příklad 26: 4-Hydroxyacetofenon se nechá reagovat s 4-fluornitrobenzenem podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)nitrobenzen, nitrobenzen se redukuje podle způsobu A13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin, který se konvertuje na hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxyanilinu podle způsobu A16. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s hydrochloridem 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxyanilinu podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 27: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 4-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 28: 5-(4-Aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A9. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxi)-2-methylizoindolin-1,3-dionem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 29: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 3-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 3-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 30: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s izopropylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N*-izopropyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N*-

izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(2-(*N*-izopropylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 31: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxy)fenyl)močovina saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje podle způsobu D4, krok 2, s 4-(2-aminoethyl)morfolinem, čímž se získá amid.

Příklad 32: 4-(3-(5-Methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A14. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-(5-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilinem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina. *N*-(5-(Trifluormethyl)-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(5-methoxykarbonylpyridyl)oxy)fenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D4, krok 1, a odpovídající kyselina se kopuluje s methyleminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

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

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

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

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

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

Příklad 38: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 5-(Trifluormethyl)-2-methoxyanilin se konvertuje na 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanát podle způsobu B1. 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se nechá reagovat s 5-(trifluormethyl)-2-methoxyfenylizokyanátem podle způsobu C1f, čímž se získá *N*-(5-(trifluormethyl)-2-

methoxyfenyl)-*N'*-(3-karboxyfenyl)močovina, která se kopuluje s 5-amino-2-methoxypyridinem podle způsobu D1c.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-4-methylanilinem, čímž se získá močovina.

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

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

Příklad 53: 4-(4-Methylthiofenoxy)-1-nitrobenzen se oxiduje podle způsobu A 19, krok 1, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A19, krok 2, čímž se získá 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(4-methylsulfonylfenoxy)-1-anilinem, čímž se získá močovina.

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

Příklad 55: 5-Hydroxy-2-methylpyridin se kopuluje s 1-fluor-4-nitrobenzenem podle způsobu A18, krok 1, čímž se získá 4-(5-(2-Methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen.

Methylpyridin se oxiduje na karboxylovou kyselinu, esterifikuje podle způsobu A18, krok 2, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A18, krok 3, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin. Anilin se nechá reagovat s 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátem podle způsobu C1a, čímž se získá močovina.

Příklad 56: 5-Hydroxy-2-methylpyridin se kopuluje s 1-fluor-4-nitrobenzenem podle způsobu A18, krok 1, čímž se získá 4-(5-(2-Methyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Methylpyridin se oxiduje na karboxylovou kyselinu, esterifikuje podle způsobu A18, krok 2, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)-1-nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu A18, krok 3, čímž se získá 4-(5-(2-methoxykarbonyl)pyridyloxy)anilin. Anilin se nechá reagovat s 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanátem podle způsobu C1a, čímž se získá

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

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

Příklad 58: *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močovina se připraví podle způsobu C1d. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-aminofenyl)močovina se kopuluje s *mono*-methylizoftalátem podle způsobu D1a, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močovina. A podle způsobu D2 se *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methoxykarbonyl)fenyl)karboxyaminofenyl)močovina nechá reagovat s methylaminem, čímž se získá odpovídající methylamid.

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

Příklad 60: 4-Hydroxyacetofenon se nechá reagovat s 4-fluornitrobenzenem podle způsobu A13, krok 1, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)nitrobenzen. Nitrobenzen se redukuje podle způsobu 13, krok 4, čímž se získá 4-(4-acetylfenoxy)anilin, který se konvertuje na hydrochlorid 4-(4-(1-(*N*-methoxy)iminoethyl)fenoxyanilinu podle způsobu A16. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(4-acetylfenoxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

Příklad 63: 4-(3-Karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen se připraví podle způsobu A13, krok 2. 4-(3-Karboxyfenoxy)-1-nitrobenzen se kopuluje s tetrahydrofurfurylaminem podle způsobu A13, krok 3, čímž se získá 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen. A podle způsobu A13 krok 4, se 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)-1-nitrobenzen redukuje na 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)anilin. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(3-(*N*-(tetrahydrofurylmethyl)karbamoyl)fenoxy)anilem, čímž se získá močovina.

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

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

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

Příklad 67: *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-ethoxykarbonylfenyl)močovina se připraví podle způsobu C1e. *N*-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-

ethoxykarbonylfenyl)močovina se saponifikuje podle způsobu D3, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močovina. *N*-(4-Chlor-3-

(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-karboxyfenyl)močovina se kopuluje s 3-methylkarbamoylanilinem podle způsobu D1b, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl-fenyl)karbamoylfenyl)močovina,

Příklad 68: 5-(4-Aminofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dion se připraví podle způsobu A9. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 5-(4-aminofenoxy)-2-methylizoindolin-1,3-dionem, čímž se získá močovina.

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

Příklad 70: 4-(2-(*N*-(2-Morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilin se připraví podle způsobu A10. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-(2-morfolin-4-ylethyl)karbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

odpovídající kyselina se kopuluje s methyloaminem podle způsobu D4, krok 2, čímž se získá amid.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Příklad 83: 4-(3-Karboxyfenoxy)anilin se připraví podle způsobu A11. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenzylizokyanát se nechá reagovat s 4-(3-karboxyfenoxy)anilinem podle

způsobu C1f, čímž se získá močovina, která se kopuluje s *N*-(2-pyridyl)piperazinem podle způsobu D1c.

Příklad 84: Hydrochlorid 4-chlorpyridin-2-karbonylchloridu se nechá reagovat s 2-hydroxyethylaminem podle způsobu A2, krok 3b, za vzniku 4-chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamidu. 4-Chlor-*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylpyridin-2-karboxamid se nechá reagovat s triizopropylsilylchloridem, poté s 4-aminofenolem podle způsobu A17 za vzniku 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinu. A podle způsobu C1a se 4-chlor-3-(trifluormethylfenyloxy)anilin nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)anilinem, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-triizopropylsilyloxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina. Z močoviny se odstraní chránicí skupina podle způsobu D5, čímž se získá *N*-(4-chlor-3-((trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-(2-(*N*-(2-hydroxy)ethylkarbamoyl)pyridyloxy)fenyl)močovina.

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

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

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

reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-3-chloranilinem, čímž se získá močovina.

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

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

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

Příklad 92: 4-Chlor-*N*-methylpyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. Chlorpyridin se nechá reagovat s 4-aminothiofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilin. 4-Brom-3-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-brom-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)fenylthio)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

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

Příklad 96: 4-(2-(*N*-Methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilin se připraví podle způsobu A6. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-

(trifluormethyl)fenzylizokyanát podle způsobu B1. Podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenzylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)-2-chloranilinem, čímž se získá močovina.

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

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

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

Příklad 100: 4-Chlorpyridin-2-karbonylchlorid se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu A2, krok 3b. Výsledný 4-chlor-*N,N*-dimethyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, čímž se získá 4-(2-(*N,N*-

dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se připraví podle způsobu A7. 4-Chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se konvertuje na 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylizokyanát podle způsobu B1. A podle způsobu C1a se 4-chlor-2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylizokyanát nechá reagovat s 4-(2-(*N,N*-dimethylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilinem, čímž se získá močovina.

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

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

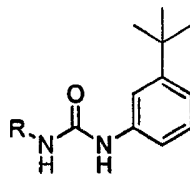
Příklad 103: 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se připraví podle způsobu A2, krok 3b. 4-Chlor-*N*-methyl-2-pyridinkarboxamid se nechá reagovat s 4-aminofenolem podle způsobu A2, krok 4, použitím DMAC místo DMF, čímž se získá 4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)anilin. A podle způsobu C2b reakce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

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

Tabulky

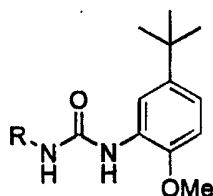
Sloučeniny uvedené v tabulkách 1-6 níže jsou připraveny podle obecných způsobů a podrobnějších postupů v příkladech uvedených výše. Jednotlivé charakteristiky jsou uvedeny v tabulkách.

Tabulka 1

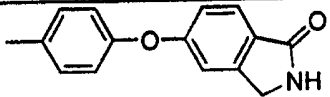
3-*tert*-butylfenylmočoviny

Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
1				0.22	50% EtOAc / 50% hexan	418 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc / 50% hexan	403 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133- 135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d

Tabulka 2

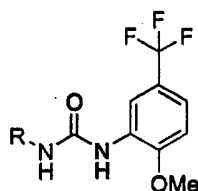
5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočoviny

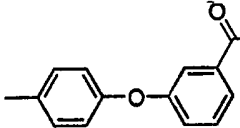
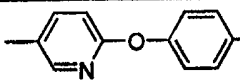
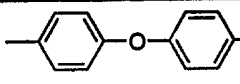
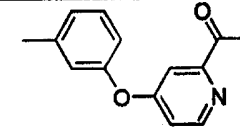
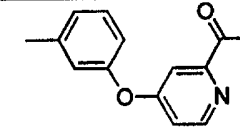
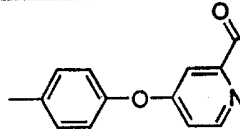
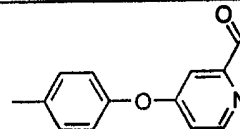
Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
4			5.93			448 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120- 122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
6				0.40	50% EtOAc / 50% hexan	460 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 C2d

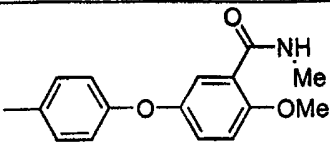
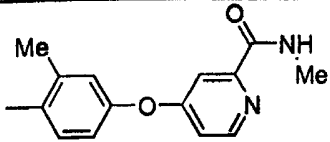
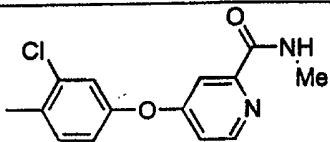
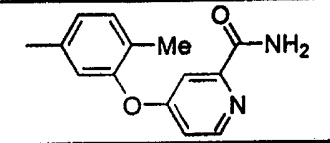
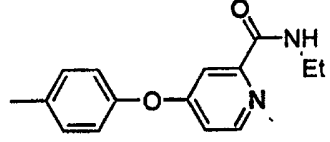
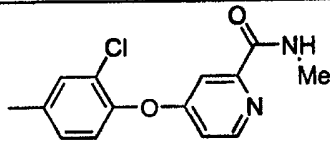
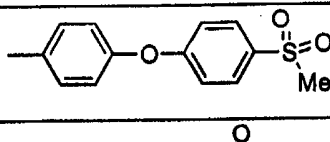
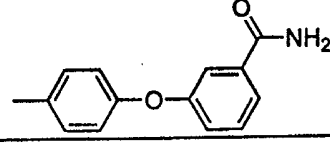
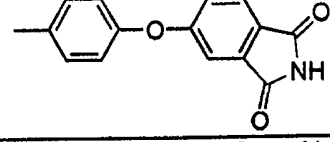
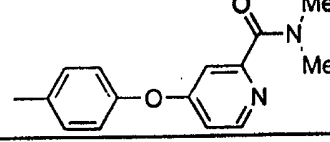
7				0.79	50% EtOAc / 50% hexan	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
---	---	--	--	------	-----------------------	-------------------------	---------

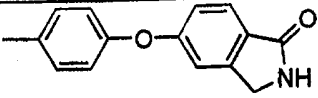
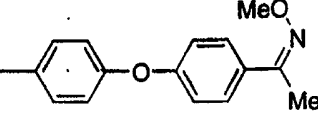
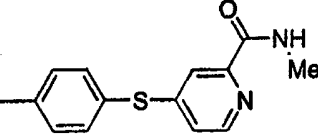
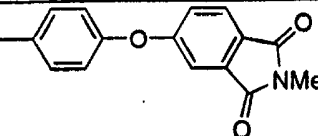
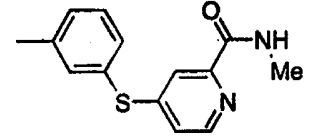
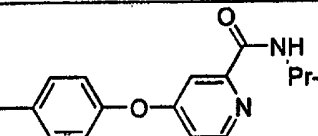
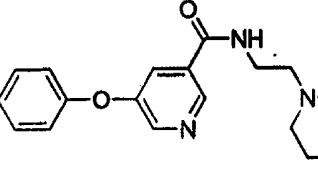
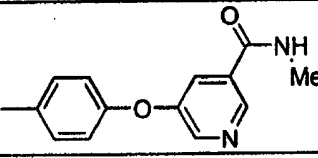
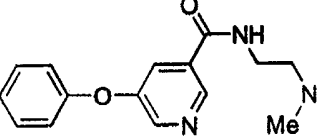
Tabulka 3

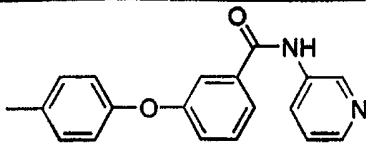
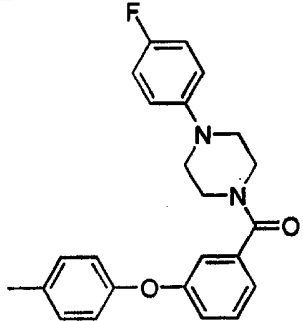
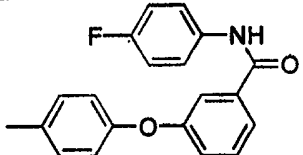
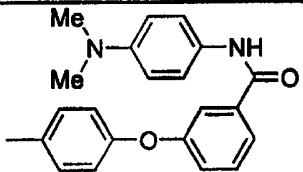
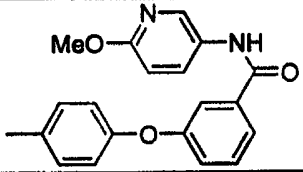
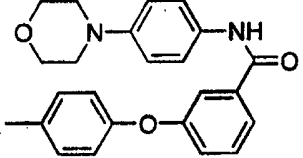
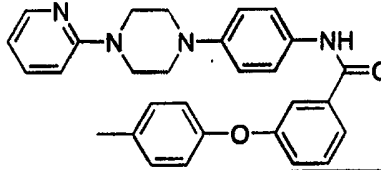
5-(trifluormethyl)-2-methoxyphenylmočoviny



Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
8		250 (dec)				460 (M+H)+ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0.54	10% MeOH / 90% CH ₂ Cl ₂	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 krok 2, A8 krok 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	445 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et ₃ N / 98% EtOAc	461 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et ₃ N / 99% EtOAc	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H)+ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0.40	1% Et ₃ N / 99% EtOAc	447 (M+H)+ (FAB)	A2 C4

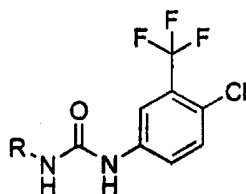
15		232-235		0.54	100% EtOAc	490 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
16		210-213		0.29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 B1 Clc
17		187-188		0.17	50% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 Cla
18				0.48	100% EtOAc	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 4, B1 Cla
19		194-196		0.31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 Cla
20		214-216		0.25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 Cla
21		208-210		0.30	50% EtOAc / 50% hexan	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190		0.30	70% EtOAc / 50% hexan	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15, krok 4, Cla
23				0.50	70% EtOAc / 30% hexan	472 (M+H)+ (FAB)	A3 B1 Cla
24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 Cla

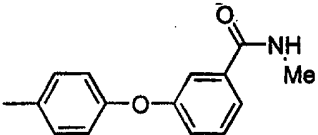
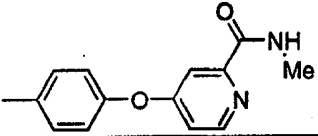
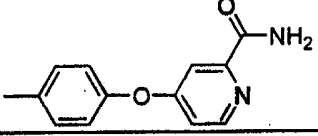
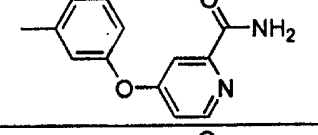
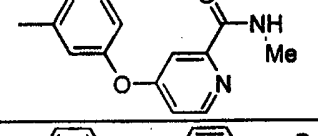
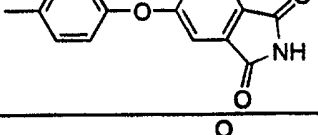
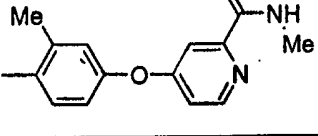
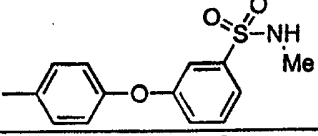
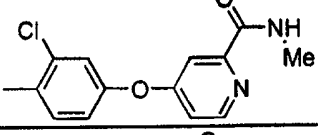
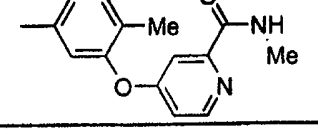
25				0.09	75% EtOAc / 25% hexan	458 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169-171		0.67	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 step 1, A13 krok 4, A16, B1 C1a
27		218-219		0.40	50% EtOAc / 50% pet ether	477 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a
28		212-214		0.30	40% EtOAc / 60% hexan		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b, A2 krok 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0.43	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
32		247-249		0.57	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4
33		217-219		0.07	10% MeOH / CH2Cl 2		A14 B1 C1a D4

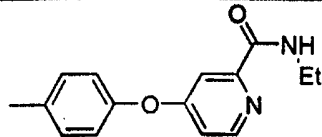
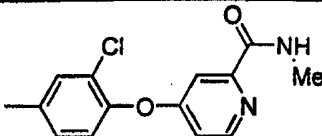
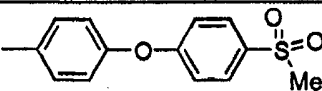
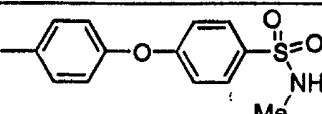
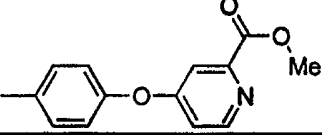
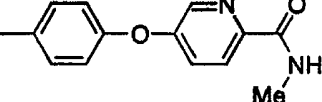
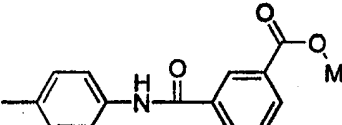
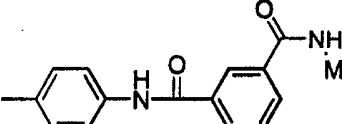
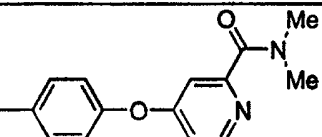
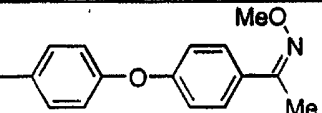
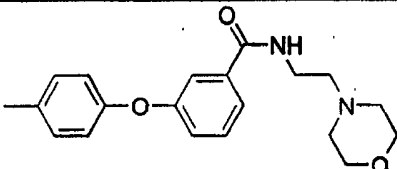
34				0.11	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
38				0.58	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc / 30% hexan		A11 B1 C1f D1c

Tabulka 4.

3-(trifluormethyl)-4-chlorfenylmočoviny



Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
41		163- 165		0.08	50% EtOAc/ 50% pet ether	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 70% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176- 179		0.23	40% EtOAc/ 60% hexan	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a
47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	478 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206- 209					A15 C1a
49		147- 151		0.22	50% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a

51		187-189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246-248		0.30	50% EtOAc/ 50% hexan	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196-200		0.30	70% EtOAc/ 30% hexan)	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228-230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH2Cl2	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% hexan	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% pet ether		
61		195-197		0.39	10% MeOH/ CH2Cl2		A13 C1a

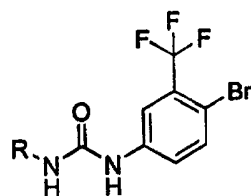
62		170-172		0.52	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂		A13 Cl _a
63		168-171		0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂		A13 Cl _a
64		176-177		0.35	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂		A13 Cl _a
65		130-133				487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 Cl _a
66		155					A2 Cl _a
67		225-229		0.23	100% EtOAc		Cl _e D3 D1b
68		234-236		0.29	40% EtOAc/ 60% hexan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

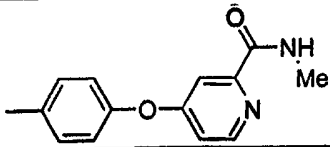
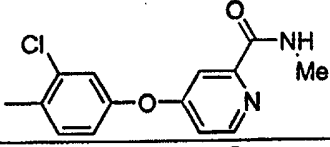
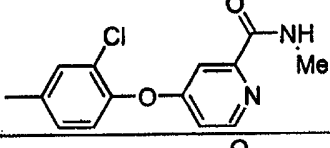
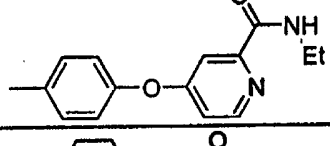
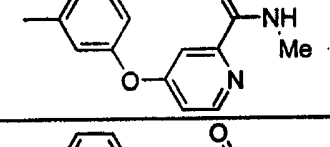
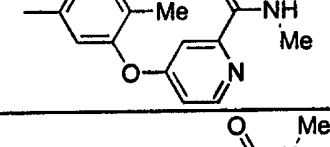
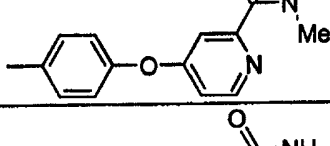
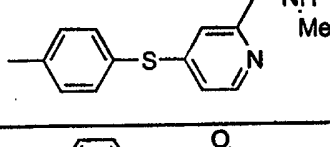
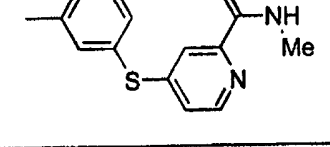
71		199-201		0.50	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH/ CH ₂ Cl ₂ 2		A14 C1a D4
74		145-148					
75				0.12	70% EtOAc/ 30% hexan	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c
77				0.74	70%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

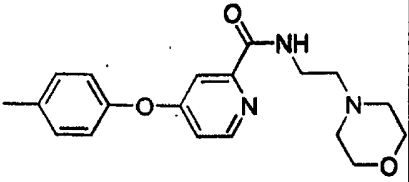
79				0.47	70% EtOAc/ 30% hexan	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc/ 30% hexan	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc/ 30% hexan	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0.37	70% EtOAc/ 30% hexan	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc/ 30% hexan		A11 C1f D1c
84		179- 183					A2 A17 C1a D5

Tabulka 5.

3-(trifluormethyl)-4-bromfenylmočoviny

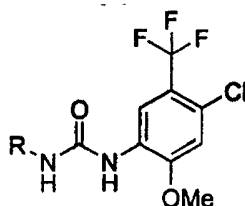


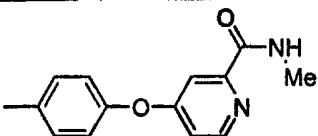
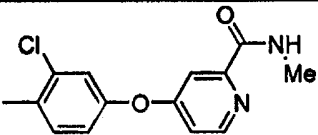
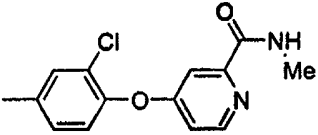
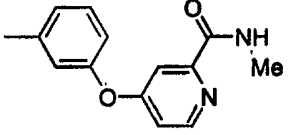
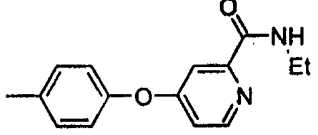
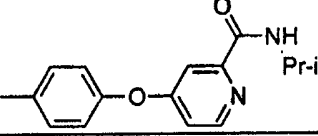
Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
85		186-187		0.13	50% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
86		150-152		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
87		217-219		0.16	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
88		183-184		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc/ 50% pet ether	511 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
91		214-216		0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	522 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b. A2 krok 4, B1, C1a
93				0.46	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 krok 3b. A2 krok 4, B1, C1a

94		145-150	0.41	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	A10 B1 C1a
----	---	---------	------	---	------------------

Tabulka 6.

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



Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
95		140-144		0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220-221		0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0.52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a

Tabulka 7. Další močoviny

Příklad	R	Teplota tání (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Systém	MS [ionizace]	Způsob syntézy
101		162- 165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% hexan	442 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125- 130		0.24	40% EtOAc/ 60% hexan	512 (M+H)+ (FAB)	A2 C2b

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

Z výše uvedené popisné části lze snadno stanovit základní charakteristiky tohoto vynálezu, a pokud se nevzdálí od základní smyslu a rozsahu vynálezu, lze provést různé změny a modifikace na vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde
ve vzorci I, D je $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

A je substituovaná část mající až 40 atomů uhlíku ve vzorci: $-\text{L}-(\text{M}-\text{L}^1)_q$, kde L je 5-ti nebo 6-ti členná cyklická struktura vázaná přímo na D, L^1 obsahuje substituovanou cyklickou část mající alespoň 5 členů, M je skupina vytvářející můstek, která má alespoň jeden atom, index q je celé číslo nabývající hodnot 1-3; a každá cyklická struktura L a L^1 obsahuje 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a

B je substituovaná nebo nesubstituovaná, až tricyklická arylová nebo heteroarylová část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 6-ti člennou cyklickou strukturou vázanou přímo na D obsahující 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry.

kde L^1 je substituováno alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z $-\text{SO}_2\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ a $-\text{C}(\text{NR}_y)\text{R}_z$,

substituent R_y je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem až per halogenem,

substituent R_z je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a jsou případně substituované halogenem;

substituent R_x je R_z nebo NR_aR_b , kde substituenty R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituentyna báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem nebo

$-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$, kde substituent R_f je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytvoří 5-7 členou heterocyklickou strukturu obsahující 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, nebo substituovanou 5-7 členou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry substituovanou halogenem, hydroxy skupinou nebo substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je $-\text{C}(\text{O})-$, C_1 - C_5 divalentní alkylenová skupina nebo substituovaná C_1 - C_5 divalentní alkylenová skupina vázaná na část L, čímž vytváří cyklickou strukturu s alespoň 5 členy, kde substituenty substituované C_1 - C_5 divalentní alkylenové skupiny jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a jsou případně substituovány halogenem;

kde B je substituováno, L je substituováno nebo L^1 je dodatečně substituováno, substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem, a W_n , kde index n nabývá hodnot 0-3;

kde každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{Q}-\text{Ar}$ a části na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ a halogenu, až po totální substituci halogenem; kde každý substituent R^7 je nezávisle vybrán z atomu vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem,

kde Q je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$, kde index $m=1-3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-ti nebo 6-ti členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, která je případně substituovaná halogenem až na totální substituci halogenem a případně substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a části na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, kde substituent R^7 je definován výše.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde:

substituent R_y je atom vodíku, C_{1-10} alkyl, C_{10} alkoxy skupina, C_{3-10} cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy, C_{2-10} alkenyl, C_{1-10} alkenoyl, C_{6-12} aryl, C_{3-12} hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C_{7-24} aralkyl, C_{7-24} alkaryl, substituovaný C_{1-10} alkyl, substituovaná C_{1-10} alkoxy skupina, substituovaný C_{3-10} cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituovaný C_6-C_{14} aryl,

substituovaný C_{3-12} hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituovaný C_{7-24} alkaryl nebo substituovaný C_7-C_{24} aralkyl, pokud substituent R_y je substituovaná skupina, je substituovaná halogenem až na perhalogen,

substituent R_z je atom vodíku, C_{1-10} alkyl, C_{10} alkoxy skupina, C_{3-10} cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy, C_{2-10} alkenyl, C_{1-10} alkenoyl, C_{6-12} aryl, C_3-C_{12} hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z, S, N a O, C_{7-24} alkaryl, C_{7-24} aralkyl, substituovaný C_{1-10} alkyl, substituovaná C_{1-10} alkoxy skupina, substituovaný C_6-C_{14} aryl, substituovaný C_3-C_{10} cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z S, N a O, substituovaný C_{3-12} hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z S, N a O, substituovaný C_7-C_{24} alkaryl nebo substituovaný C_7-C_{24} aralkyl, kde pokud substituent R_z je substituovaná skupina, je substituovaná halogenem až na perhalogen, hydroxy skupinou, C_{1-10} alkylem, C_3-C_{12} cykloalkylem majícím 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C_3-C_{12} hetarylem majícím 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C_{1-10} alkoxy skupinou, C_6-C_{12} arylem, C_{1-6} halogenem substituovaným alkylem až na perhalogenalkyl, C_6-C_{12} halogenem substituovaným arylem až na perhalogenaryl, C_3-C_{12} halogenem substituovaným cykloalkylem až na perhalogenacykloalkyl mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, halogenem substituovaným C_3-C_{12} hetarylem až na perhalogenhetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, halogenem substituovaným C_7-C_{24} aralkylem až na perhalogenaralkyl, halogenem substituovaným C_7-C_{24} alkarylem až na perhalogenalkaryl,

a

 $-C(O)R_g$

substituenty R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na bázi uhlíku vybraná ze skupiny sestávající se z C_1-C_{10} alkylu, C_1-C_{10} alkoxy skupiny, C_{3-10} cykloalkylu, C_{2-10} alkenylu, C_{1-10} alkenoylu, C_{6-12} arylu, C_{3-12} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, C_{3-12} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C_{7-24} aralkylu, C_7-C_{24} alkarylu, substituovaného C_{1-10} alkylu, substituované C_{1-10} alkoxy skupiny, substituovaného C_{3-10} cykloalkylu, majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituovaného C_{3-12} arylu, substituovaného C_{3-12} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituovaného C_{7-24} aralkylu,

substituovaného C₇₋₂₄alkarylu, kde pokud substituenty R_a a R_b jsou substituovaná skupina, je substituovaná halogenem až na perhalogen, hydroxy skupinou, C₁₋₁₀alkylem, C₃₋₁₂cykloalkylem majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C₃₋₁₂hetarylem majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C₁₋₁₀alkoxy skupiny, C₆₋₁₂arylem, C₁₋₆halogenem substituovaného alkylu až na perhalogenalkyl, C_{6-C12}halogenem substituovaného arylu až na perhalogenaryl, C_{3-C12}halogenem substituovaného cykloalkylu mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, až na perhalogenocykloalkyl, halogenem substituovaného C_{3-C12}hetarylu až na perhalogenheteraryl, halogenem substituovaného C_{7-C24}aralkylu až na perhalogenaralkyl, halogenem substituovaného C_{7-C24}alkarylu až na perhalogenalkaryl a -C(O)R_g; nebo

-OSi(R_f)₃, kde substituent R_f je atom vodíku, C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₁₀alkoxy skupina, C_{3-C10}cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C_{6-C12}aryl, C_{3-C12}hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C₇₋₂₄aralkyl, substituovaný C₁₋₁₀alkyl, substituovaná C_{1-C10}alkoxy skupina, substituovaný C_{3-C12}cykloalkyl mající 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, substituovaný C_{3-C12}hetaryl mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S, a N, substituovaný C₆₋₁₂aryl a substituovaný C₇₋₂₄alkaryl, kde pokud substituent R_f je substituovaná skupina, je substituovaná halogenem až na perhalogen, hydroxy skupinou, C₁₋₁₀alkylem, C₃₋₁₂cykloalkylem majícím 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C₃₋₁₂hetarylem majícím 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C₁₋₁₀alkoxy skupinou, C₆₋₁₂arylem, C_{7-C24}alkarylem, C_{7-C24}aralkylem, C₁₋₆halogenem substituovaným alkylem až na perhalogenalkyl, C_{6-C12}halogenem substituovaným arylem až na perhalogenaryl, C_{3-C12}halogenem substituovaným cykloalkylem majícím 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, až na perhalogenocykloalkyl, halogenem substituovaným C_{3-C12}hetarylem až na perhalogenheteraryl, halogenem substituovaným C_{7-C24}aralkylem až na perhalogenaralkyl, halogenem substituovaným C_{7-C24}alkarylem až na perhalogenalkaryl a -C(O)R_g,

nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytvářejí 5-7 člennou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O nebo substituovanou

5-7 člennou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z halogenu až perhalogenu, hydroxy skupiny, C₁₋₁₀alkylu, C₃₋₁₂cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C₃₋₁₂hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C₁₋₁₀alkoxy skupiny, C₆₋₁₂arylu, C_{7-C₂₄}alkarylu, C_{7-C₂₄}aralkylu, halogenem substituovaného C₁₋₆alkylu až na perhalogenalkylu, halogenem substituovaného C_{6-C₁₂}arylu až perhalogenarylu, halogenem substituovaného C_{3-C₁₂}cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, až perhalogencykloalkylu, halogenem substituovaného C_{3-C₁₂}hetarylu až perhalogenheterarylu, halogenem substituovaného C_{7-C₂₄}aralkylu až perhalogenaralkylu, halogenem substituovaného C_{7-C₂₄}alkarylu až perhalogenalkarylu a -C(O)R_g,

nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je -C(O)- a C_{1-C₅} divalentní alkylenová skupina nebo substituovaná C_{1-C₅} divaletní alkylenová skupina vázaná na část L za vzniku cyklické struktury s alespoň 5 členy,

kde substituenty substituované C_{1-C₅}divaletní alkylenové skupiny jsou vybrané ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny, C₁₋₁₀alkylu, C₃₋₁₂cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C₃₋₁₂hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, C₁₋₁₀alkoxy skupiny, C₆₋₁₂arylu, C_{7-C₂₄}alkarylu, C_{7-C₂₄}aralkylu, C₁₋₆halogenem substituovaného alkylu až perhalogenalkylu, C_{6-C₁₂}halogenem substituovaného arylu až perhalogenarylu, C_{3-C₁₂}halogenem substituovaného cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, až perhalogencykloalkylu, halogenem substituovaného C_{3-C₁₂}hetarylu až perhalogenheterarylu, halogenem substituovaného C_{7-C₂₄}aralkylu až perhalogenaralkylu, halogenem substituovaného C_{7-C₂₄}alkarylu až perhalogenalkarylu a -C(O)R_g,

kde substituent R_g je C₁₋₁₀alkyl ; -CN, -CO₂R_d, -OR_d, -SR_d, -NO₂, -C(O)R_e, -NR_dR_e-, NR_dC(O)OR_e a -NR_dC(O)R_e a substituenty R_d a R_e jsou nezávisle vybrané ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, C₁₋₁₀alkylu, C₁₋₁₀alkoxy skupiny, C₃₋₁₀cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, C₆₋₁₂arylu, C_{3-C₁₂}hetarylu s 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S a C_{7-C₂₄}aralkylu, C_{7-C₂₄}alkarylu, až perhalogenem substituovaného C_{1-C₁₀}alkylu, až

perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{12} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N, a S, halogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu až perhalogenalkarylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} aralkylu,

W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_2 - C_{10} alkenylu, C_1 - C_{10} alkenoylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_7 - C_{24} aralkylu, C_3 - C_{12} heteroarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, C_4 - C_{23} alkheteroarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituovaného C_1 - C_{10} alkenoylu, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, substituovaného C_6 - C_{12} arylu, substituovaného C_3 - C_{12} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, substituovaného C_7 - C_{24} aralkylu, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S a $-Q-Ar$;

substituent R^7 je nezávisle vybrán ze skupiny sestávající se z H, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_2 - C_{10} alkenylu, C_1 - C_{10} alkenoylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, S a N, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, C_7 - C_{14} alkarylu, C_7 - C_{24} aralkylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu, až na perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} hetarylu majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} aralkylu, až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu a až perhalogenem substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu; a

každé Z je nezávisle vybrané ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylu}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkoxy}$ skupiny, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenylu}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkenoylu}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cykloalkylu}$ majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, $\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{arylu}$, $\text{C}_3\text{-C}_{13}\text{hetarylu}$ majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{alkarylu}$, $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{aralkylu}$, $\text{C}_4\text{-C}_{23}\text{alkheteroarylu}$ majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylu}$, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkoxy}$ skupiny, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenylu}$, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkenoylu}$, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cykloalkylu}$ majícího 0-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{arylu}$, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{alkarylu}$, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{aralkylu}$ a substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}\text{alkheteroarylu}$ majícího 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z O, N a S, a jestliže Z je substituovaná skupina, pak jeden nebo více substituentů je vybrán ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde M je jedna nebo více skupin, které vytvářejí můstek, vybraných ze skupiny sestávající se z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{CHX}^a-$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$, kde index $m = 1-3$, X^a je halogen a substituent R^7 je definován v nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituované do ortho polohy skupinou $-\text{OH}$.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituované do ortho polohy částí mající ionizovatelný vodík a pK_a 10 nebo méně.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde B vzorce I je substituovaná nebo nesubstituovaná 6-ti členná arylová část nebo 6-ti členná hetarylová část, přičemž uvedená hetarylová část mající 1-4 členy vybrané ze skupiny hetarylových atomů sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry má zbytek hetarylové části, který je uhlík.

7. Sloučenina podle nároku 1, kde B vzorce I je nesubstituovaná fenylová skupina, nesubstituovaná pyridylová skupina, nesubstituovaná pyrimidinylová skupina, fenylová skupina substituovaná substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z halogenu a Wn, kde W a n jsou definovány v nároku 1, pyrimidinylové skupiny substituované substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z halogenu a Wn, kde W a n jsou definovány v nároku 1, nebo substituovaná pyridylová skupina substituovaná substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z Wn, kde W a n jsou definovány v nároku 1.

8. Sloučenina podle nároku 6, kde B vzorce I je substituovaná fenylová skupina, substituovaná pyrimidinylová skupina nebo substituovaná pyridylová skupina substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z -CN, halogenu, C₁₋₁₀alkylu, C₁₋₁₀alkoxy skupiny, -OH, až perhalogenem substituovaného C₁₋₁₀alkylu, až perhalogenem substituované C₁₋₁₀alkoxy skupiny nebo fenylu substituovaného halogenem až na perhalogen.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde L, 6-ti členná cyklická struktura vázaná přímo na D, je substituovaná nebo nesubstituovaná 6-ti členná arylová část nebo substituovaná nebo nesubstituovaná 6-ti členná hetarylová část, kde uvedená hetarylová část mající 1-4 členy vybrané ze skupiny heteroatomů sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry má zbytek hetarylové části, který je uhlík, kde jeden nebo více substituentů jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu a Wn, kde W a n jsou definovány v nároku 1.

10. Sloučenina podle nároku 8, kde L, 6-ti členná cyklická struktura vázaná přímo na D, je substituovaná fenylová, nesubstituovaná fenylová, substituovaná pyrimidinylová, nesubstituovaná pyrimidinylová, substituovaná pyridylová nebo nesubstituovaná pyridylová skupina.

11. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 zahrnuje 5-ti až 6-ti člennou arylovou část nebo hetarylovou část, kde uvedená hetarylová část obsahuje 1-4 členy vybrané ze skupiny heteroatomů sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry.

12. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

13. Sloučenina podle nároku 3, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

14. Sloučenina podle nároku 6, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

15. Sloučenina podle nároku 8, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

16. Sloučenina podle nároku 9, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

17. Sloučenina podle nároku 10, kde uvedená substituovaná cyklická část L^1 je fenylová, pyridinylová nebo pyrimidinylová skupina.

18. Sloučenina podle nároku 14, kde M je jedna nebo více skupin, které vytvářejí můstek, vybraných ze skupiny sestávající se z $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-S-$, $-(CH_2)_m-N(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-CHX^a-$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^7)(CH_2)_m-$, kde index $m = 1-3$, X^a je halogen a substituent R^7 je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaný halogenem až na perhalogen.

19. Sloučenina podle nároku 15, kde M je jedna nebo více skupin, které vytvářejí můstek, vybraných ze skupiny sestávající se z $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$,

-CH(OH)-, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^7\text{)-}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-CHX}^a\text{-}$, $-\text{CX}^a_2\text{-}$, $-\text{S-}(\text{CH}_2)_m\text{-}$ a $-\text{N(R}^7\text{)(CH}_2)_m\text{-}$, kde index $m = 1-3$, X^a je halogen a substituent R^7 je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaný halogenem až na perhalogen.

20. Sloučenina podle nároku 16, kde M je jedna nebo více skupin, které vytvářejí můstek, vybraných ze skupiny sestávající se z $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{N(R}^7\text{)-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{CH(OH)-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^7\text{)-}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-CHX}^a\text{-}$, $-\text{CX}^a_2\text{-}$, $-\text{S-}(\text{CH}_2)_m\text{-}$ a $-\text{N(R}^7\text{)(CH}_2)_m\text{-}$ nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaný halogenem až na perhalogen.

21. Sloučenina podle nároku 17, kde M je jedna nebo více skupin, které vytvářejí můstek, vybraných ze skupiny sestávající se z $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{N(R}^7\text{)-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{CH(OH)-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^7\text{)-}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-CHX}^a\text{-}$, $-\text{CX}^a_2\text{-}$, $-\text{S-}(\text{CH}_2)_m\text{-}$ a $-\text{N(R}^7\text{)(CH}_2)_m\text{-}$, kde index $m = 1-3$, X^a je halogen a substituent R^7 je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaný halogenem až na perhalogen.

22. Sloučenina podle nároku 1, kde L^1 je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, halogenu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny.

23. Sloučenina podle nároku 13, kde L^1 je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, halogenu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny.

24. Sloučenina podle nároku 18, kde L^1 je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z $\text{C}_1\text{-}$

C₁₀alkylu, až perhalogenem substituovaného C₁-C₁₀alkylu, -CN, -OH, halogenu, C₁-C₁₀alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované C₁-C₁₀alkoxy skupiny.

25. Sloučenina podle nároku 19, kde L¹ je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z C₁-C₁₀alkylu, až perhalogenem substituovaného C₁-C₁₀alkylu, -CN, -OH, halogenu, C₁-C₁₀alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované C₁-C₁₀alkoxy skupiny.

26. Sloučenina podle nároku 20, kde L¹ je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z C₁-C₁₀alkylu, až perhalogenem substituovaného C₁-C₁₀alkylu, -CN, -OH, halogenu, C₁-C₁₀alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované C₁-C₁₀alkoxy skupiny.

27. Sloučenina podle nároku 21, kde L¹ je dodatečně substituovaná jednou až třikrát jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z C₁-C₁₀alkylu, až perhalogenem substituovaného C₁-C₁₀alkylu, -CN, -OH, halogenu, C₁-C₁₀alkoxy skupiny a až perhalogenem substituované C₁-C₁₀alkoxy skupiny.

28. Sloučenina podle nároku 1, kde L¹ je substituováno skupinou -C(O)R_x.

29. Sloučenina podle nároku 1, kde L¹ je substituováno skupinou -SO₂R_x.

30. Sloučenina podle nároku 1, kde L¹ je substituováno pouze skupinou -C(O)R_x.

31. Sloučenina podle nároku 1, kde L¹ je substituováno pouze skupinou -SO₂R_x.

32. Sloučenina podle nároku 1, kde L¹ je substituováno skupinou -C(O)R_x nebo -SO₂R_x, kde substituent R_x je NR_aR_b.

33. Sloučenina podle nároku 13, kde L¹ je substituováno skupinou -C(O)R_x nebo -SO₂R_x, kde R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem, nebo

-OSi(R_f)₃, kde substituent R_f je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituovány halogenem; nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytvářejí 5-7 člennou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, nebo substituovanou 5-7 člennou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O, substituovanou halogenem, hydroxy skupinou nebo substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem; nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je -C(O)-, C₁-C₅divaletní alkylenová skupina nebo substituovaná C₁-C₅divaletní alkylenová skupina vázaná na část L za vzniku cyklické struktury s alespoň 5 členy, kde substituenty substituované C₁-C₅divaletní alkylenové skupiny jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

34. Sloučenina podle nároku 18, kde L¹ je substituovaná skupinou -C(O)R_x nebo -SO₂R_x, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

35. Sloučenina podle nároku 19, kde L^1 je substituovaná skupinou $-C(O)R_x$, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

36. Sloučenina podle nároku 20, kde L^1 je substituovaná skupinou $-C(O)R_x$ nebo $-SO_2R_x$, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

37. Sloučenina podle nároku 21, kde L^1 je substituovaná skupinou $-C(O)R_x$ nebo $-SO_2R_x$, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

38. Sloučenina vzorcel:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde

D je $-NH-C(O)-NH-$,

A je substituovaná část mající až 40 atomů uhlíku ve vzorci: $-L-(M-L^1)_q$, kde L je 6-ti členná arylová část nebo 6-ti členná hetarylová část vázaná přímo na D, L^1 obsahuje substituovanou cyklickou část mající alespoň 5 členů, M je skupina vytvářející můstek, která má alespoň jeden atom, index q je celé číslo nabývající

hodnot 1-3; a každá cyklická struktura L a L^1 obsahuje 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a

B je substituovaná nebo nesubstituovaná, až tricyklická arylová nebo heteroarylová část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 6-ti člennou cyklickou strukturou vázanou přímo na D obsahující 0-4 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry.

kde L^1 je substituováno alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z $-\text{SO}_2\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ a $-\text{C}(\text{NR}_y)\text{R}_z$,

substituent R_y je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem až na perhalogenem,

R_z je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem;

substituent R_x je R_z nebo NR_aR_b , kde R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem nebo

$-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$, kde substituent R_f je atom vodíku nebo část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny

sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem; nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytváří 5-7 člennou heterocyklickou strukturu obsahující 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, nebo 5-7 členou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, substituovanou halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je $-C(O)-$ a C_1-C_5 divalentní alkylenová skupina nebo substituovaná C_1-C_5 divalentní alkylenová skupina vázaná na část L, čímž vytváří cyklickou strukturu s alespoň 5 členy, kde substituenty substituované C_1-C_5 divalentní alkylenové skupiny jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem;

kde B je substituováno, L je substituováno nebo L^1 je dodatečně substituováno a substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem, a W_n , kde index n nabývá hodnot 0-3;

kde každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-Q-Ar$ a část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ a halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem; kde každý substituent R^7 je nezávisle vybrán z atomu vodíku nebo

substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem,

kde Q je -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-,
,
-(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- a -N(R⁷)(CH₂)_m-, kde index m=1-3 a X^a je halogen; a

Ar je 5-ti nebo 6-ti členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, která je případně substituovaná halogenem až na totální substituci halogenem a případně substituovaná Z_{n1}, kde index n1 je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -NR⁷C(O)R⁷ a část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, NO₂, -NR⁷C(O)R⁷ a -NR⁷C(O)OR⁷, kde substituent R⁷ je definován výše; a

kde M je jeden nebo více skupin vytvářejících můstek, která je vybrána ze skupiny sestávající se z -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-,
,
-(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- a -N(R⁷)(CH₂)_m-, kde index m=1-3 a X^a je halogen;

39. Sloučenina vzorce I:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

D je -NH-C(O)-NH-,

A je substituovaná část mající až 40 atomů uhlíku ve vzorci: -L-(M-L¹)_q, kde L je substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová nebo peritoneální část vázaná přímo na D, L¹ obsahuje substituovanou fenylovou, peritoneální nebo pyrimidylovou část,

M je skupina vytvářející můstek, která má alespoň jeden atom, index q je celé číslo nabývající hodnot 1-3; a

B je substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová nebo pyridinová skupina vázaná přímo na D, kde L^1 je substituováno alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny sestávající se z $-\text{SO}_2\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ a $-\text{C}(\text{NR}_y)\text{R}_z$,

R_y je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaná halogenem až na perhalogen.

R_z je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem;

substituent R_x je R_z nebo NR_aR_b , kde substituenty R_a a R_b jsou

a) nezávisle atom vodíku,

část na báze uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaný halogenem nebo

$-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$, kde substituent R_f je atom vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

b) substituenty R_a a R_b společně vytváří 5-7 člennou heterocyklickou strukturu obsahující 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, nebo 5-7 členou heterocyklickou strukturu mající 1-3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, substituovanou halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

c) jeden ze substituentů R_a nebo R_b je $-C(O)-$ a C_1-C_5 divalentní alkylénová skupina nebo substituovaná C_1-C_5 divalentní alkylénová skupina vázaná na část L, čímž vytváří cyklickou strukturu s alespoň 5 členy, kde substituenty substituované C_1-C_5 divalentní alkylénové skupiny jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, hydroxy skupiny a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem; nebo

kde B je substituováno, L je substituováno nebo L^1 je dodatečně substituováno a substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající se z halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem, a W_n , kde index n nabývá hodnot 0-3;

kde každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-Q-Ar$ a část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, NO_2 , $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ a halogenu, přičemž je možná až totální substituce halogenem; kde každý substituent R^7 je nezávisle vybrán z atomu vodíku nebo část na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované halogenem,

kde Q je -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-,
,
-(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- a -N(R⁷)(CH₂)_m-, kde index
m=1-3 a X^a je halogen; a

Ar je 5-ti nebo 6-ti členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry, která je případně substituovaná halogenem až na totální substituci halogenem a případně substituovaná Z_{n1}, kde index n1 je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -NR⁷C(O)R⁷ a část na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z atomu dusíku, kyslíku a síry a případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, NO₂, -NR⁷C(O)R⁷ a -NR⁷C(O)OR⁷, kde substituent R⁷ je definován výše; a

kde M je jedna nebo více skupin vytvářejících můstek, která je vybrána ze skupiny sestávající se z -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-,
,
-(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- a -N(R⁷)(CH₂)_m-, kde index
m=1-3 a X^a je halogen.

40. Sloučenina podle nároku 38, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituovány do ortho polohy skupinou -OH.

41. Sloučenina podle nároku 38, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituovány do ortho polohy částí mající ionizovatelný vodík a pK_a 10 nebo méně.

42. Sloučenina podle nároku 39, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituovány do ortho polohy skupinou -OH.

43. Sloučenina podle nároku 39, kde cyklické struktury B a L vázané přímo na D nejsou substituovány do ortho polohy částí mající ionizovatelný vodík a pK_a 10 nebo méně.

44. Sloučenina podle nároku 38, kde substituenty B a L a další substituenty L^1 jsou vybrány ze skupiny sestávající se z C_1 - C_{10} alkylu až perhalogenem substituovaného

C_1 - C_{10} alkylu, CN, OH, halogenu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny a až na perhalogenem substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny.

45. Sloučenina podle nároku 39, kde substituenty B a L a další substituenty L^1 jsou vybrány ze skupiny sestávající se z C_1 - C_{10} alkylu až perhalogenem substituovaného

C_1 - C_{10} alkylu, CN, OH, halogenu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny a až na perhalogenem substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny.

46. Sloučenina podle nároku 38, kde L^1 je substituovaná skupinou $C(O)R_x$ nebo SO_2R_x .

47. Sloučenina podle nároku 39, kde L^1 je substituovaná skupinou $C(O)R_x$ nebo SO_2R_x .

48. Sloučenina podle nároku 46, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku a část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na bázi uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

49. Sloučenina podle nároku 47, kde substituent R_x je NR_aR_b a substituenty R_a a R_b jsou nezávisle atom vodíku a část na bázi uhlíku mající až 30 atomů uhlíku, případně obsahující heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a

případně substituovaná halogenem, hydroxy skupinou a substituenty na báze uhlíku mající až 24 atomů uhlíku, které případně obsahují heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající se z N, S a O a jsou případně substituované halogenem.

50. Sloučenina podle nároku 1, která je farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I vybraná ze skupiny sestávající se z

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

b) kyselých solí organických a anorganickýchází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající se z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, alifatických částí substituovaných amonným kationtem a aromatických částí substituovaných amonným kationtem.

51. Sloučenina podle nároku 2, která je farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I vybraná ze skupiny sestávající se z

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

b) kyselých solí organických a anorganickýchází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající se z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, alifatických částí substituovaných amonným kationtem a aromatických částí substituovaných amonným kationtem.

52. Sloučenina podle nároku 33, která je farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I vybraná ze skupiny sestávající se z

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

b) kyselých solí organických a anorganických bází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající se z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, alifatických částí substituovaných amonným kationtem a aromatických částí substituovaných amonným kationtem.

53. Sloučenina podle nároku 38, která je farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I vybraná ze skupiny sestávající se z

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

b) kyselých solí organických a anorganických bází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající se z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, alifatických částí substituovaných amonným kationtem a aromatických částí substituovaných amonným kationtem.

54. Sloučenina podle nároku 39, která je farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I vybraná ze skupiny sestávající se z

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

b) kyselých solí organických a anorganických bází obsahujících kationty vybrané ze skupiny sestávající se z alkalických kationtů, kationtů alkalických zemin, amonného kationtu, alifatických částí substituovaných amonným kationtem a aromatických částí substituovaných amonným kationtem.

55. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny vzorce I a fyziologicky přijatelný nosič.

56. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 2 shodnou se vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

57. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 33 shodnou se vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

58. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 38 shodnou se vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

59. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 39 shodnou se vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a fyziologicky přijatelný nosič.

60. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající se z

3-*tert*-butylfenylmočovin z výše uvedené tabulky 1;

5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočovin z výše uvedených tabulky 2;

5-(trifluormethyl)-2-fenylmočovin z výše uvedených tabulky 3;

3-(trifluormethyl)-4-chlorfenylmočovin z výše uvedených tabulky 4;

3-(trifluormethyl)-4-bromfenylmočovin z výše uvedených tabulky 5;

5-(trifluormethyl)-4-chlor-2-methoxyfenylmočovín z výše uvedené tabulky 6; a močovín 101-103 uvedených v tabulce 7 výše.

61. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající se z

3-*tert*-butylfenylmočovín:

N-(3-*tert*-butylfenyl)-*N'*-(4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)fenyl)močovina a

N-(3-*tert*-butylfenyl)-*N'*-(4-(4-acetylfenoxy)fenyl)močovina;

5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočovín:

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(1,3-dioxoizindolin-5-yl oxy) fenyl)močovina,

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(1-oxoizindolin-5-yl oxy)fenyl)močovina,

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(4-methoxy-3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)fenyl)močovina a

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)fenyl)močovina;

2-methoxy-5-trifluormethylfenylmočovín:

N-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-

pyridyloxy)fenyl)močovina, *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

N-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(2-karbamoyl-4-

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

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

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

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

4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

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

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

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

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

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

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

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

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

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

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

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

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

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

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

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močovina.

62. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce I podle nároku 1.**

63. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce I podle nároku 33.

64. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce I podle nároku 38.

65. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce I podle nároku 39.

66. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající se z

3-*tert*-butylfenylmočovín z výše uvedené tabulky 1;

5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočovín z výše uvedené tabulky 2;

5-(trifluormethyl)-2-fenylmočovín z výše uvedené tabulky 3;

3-(trifluormethyl)-4-chlorfenylmočovín z výše uvedené tabulky 4;

3-(trifluormethyl)-4-bromfenylmočovín z výše uvedené tabulky 5;

5-(trifluormethyl)-4-chlor-2-methoxyfenylmočovín z výše uvedené tabulky 6; a močovín 101-103 uvedených v tabulce 7 výše.

67. Způsob ošetření karcinogenního buněčného růstu zprostředkovaného rafkinázou **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající se z

3-*tert*-butylfenylmočovín:

N-(3-*tert*-butylfenyl)-*N'*-(4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)fenyl)močovina a

N-(3-*tert*-butylfenyl)-*N'*-(4-(4-acetylfenoxi)fenyl)močovina;

5-*tert*-butyl-2-methoxyfenylmočovín:

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(1,3-dioxoizindolin-5-yloxy)fenyl)močovina,

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(1-oxoizindolin-5-yloxy)fenyl)močovina,

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(4-methoxy-3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)-fenyl)močovina a

N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(4-(3-(*N*-methylkarbamoyl)fenoxy)fenyl)-močovina;

2-methoxy-5-trifluormethyl)fenylmočovín:

N-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-karbamoyl-4-pyridyloxy)fenyl)-močovina, *N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

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

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

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

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

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

4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

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

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

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

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

4-brom-3-(trifluormethyl)fenylmočovín:

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

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

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

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

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

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

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-pyridyloxy)fenyl)močovina,

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

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

N-(2-methoxy-4-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-chlor-4-(2-(*N*-methylkarbamoyl)(4-pyridyloxy))fenyl)močovina.