



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60365 (13) C2

(51) 7 C07D275/03, 417/12, 487/08,
C07C33/46, 327/58,

A61K31/425//C07D487/08, 209:00, 209:00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІЗОТІАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ У ССАВЦЯ

1

2

(21) 2000126916

(22) 03 05 1999

(24) 15 10 2003

(86) PCT/IB99/00797, 03 05 1999

(31) 60/087,963

(32) 04 08 1998

(33) US

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

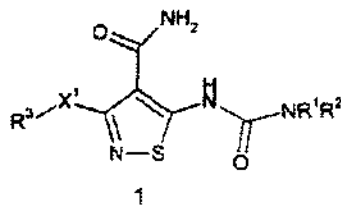
(72) Ларсон Ерік Роберт, US, Ное Марк Карл, US,
Гант Томас Георг, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК, US

(56) US 4057416 A, 08 11 1977 US 4059433 A,
22 11 1977

DE 4425642 A, 25 01 1996

(57) 1 Похідні ізотіазолу формули



або їх фармацевтично прийнятна сіль, пролікарська форма або їх сольват, де

X' є O або S,

R¹ є H, C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, -C(O)(C₁-C₁₀ алкілом), -(CH₂)_t(C₆-C₁₀ арилом), -(CH₂)_t(4-10-членним гетероциклом), -C(O)(CH₂)_t(C₆-C₁₀ арилом) або -C(O)(CH₂)_t(5-10-членним гетероциклом), де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетероаміни, що вибирають з O, S і -N(R⁶)-, за умови, що два атоми O, два атоми S або атом O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R¹ групи, необов'язково, приконденсовані до C₆-C₁₀ арильної групи, C₅-C₈ насиченої циклічної групи або 5-10-членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо (=O) замісником, -(CH₂)_t замісники вищезгаданих R¹ груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R¹ групи, за винятком H, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R⁴ групами,

R² вибирають з переліку замісників, передбачених приведеними значеннями для R¹, -SO₂(CH₂)_t(C₆-C₁₀ арилу), -SO₂(CH₂)_t(5-10-членного гетероциклу) і -OR⁵, t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, -(CH₂)_t замісники вищезгаданих R² груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R² групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R⁴ групами,

або R¹ і R² можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого кожний з них приєднаний, утворюючи 4-10-членне насичене моноциклічне або поліциклічне кільце або 5-10-членне гетероарильне кільце, де згадані насичене і гетероарильне кільця, необов'язково, включають 1 або 2 гетероатому, що вибирають з O, S і -N(R⁶)-, на додаток до атому азоту, до якого приєднані R¹ і R², згадана -N(R⁶)- є, необов'язково, =N- або -N=, де R¹ і R² узяті разом у вигляді згаданої гетероарильної групи, згадане насичене кільце, необов'язково, може бути частково ненасиченим, включаючи 1 або 2 подвійних вуглець-вуглецевих зв'язки, і згадані насичене і гетероарильне кільця, включаючи R⁶ групу згаданої -N(R⁶)-, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R⁴ групами,

R³ є H, C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀ арилом), або -(CH₂)_t(5-10-членним гетероциклом), де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетероаміни, що вибирають з O, S і -N(R⁶)-, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R³ групи, необов'язково, приконденсовані до C₆-C₁₀ арильної групи, C₅-C₈ насиченої циклічної групи або 5-10-членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо (=O) замісником, -(CH₂)_t замісники вищезгаданих R³ груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R³ групи, необов'язково, заміщені від 1 до 5 R⁴ групами, кожну R⁴ незалежно вибирають з C₁-C₁₀ алкілу, C₂-C₁₀ алкенілу, C₂-C₁₀ алкінілу, галогену, ціано, нітро,

(13) C2

(11) 60365

(19) UA

трифторметилу, трифторметокси, азида, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^7$, $-S(O)R^7$, де j є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CH_2)_t(5-10\text{-членного гетероциклу})$ і $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 1 до 5 і t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)-$, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^4 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6-C_{10} арильної групи, C_5-C_8 насиченої циклічної групи або 5-10-членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо ($=O$) замісником, і алкільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^7$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 1 до 5, $-OR^5$ і замісників, вказаних для значень R^5 , кожну R^5 , незалежно, вибирають з H, C_1-C_{10} алкілу, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу) і $-(CH_2)_t(5-10\text{-членного гетероциклу})$, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)-$, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^5 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6-C_{10} арильної групи, C_5-C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10-членної гетероциклічної групи, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-CO(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^7$, гідрокси, C_1-C_6 алкілу і C_1-C_8 алкокси, і кожна R^6 і R^7 , незалежно, є H або C_1-C_8 алкілом, за умови, що згаданою сполукою формули 1 не є 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-етокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-етокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-пропокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(метилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(етилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-(етилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(пропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-(пропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина або 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(ізопропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина

2 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 1, в яких R^2 є H і R^1 є C_1-C_{10} алкілом, необов'язково, заміщеним 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з $-NR^6R^7$, $-NR^6(CR^6R^7)_tOR^6$ і $-(CH_2)_t(5-10\text{-членного$

гетероциклу), де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5

3 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 2, в яких R^1 вибирають з пропілу, бутилу, пентилу і гексилу, і згадані R^1 групи, необов'язково, заміщені диметиламіно, гідрокси, піролідинілом, морфоліно і етил-(2-гідроксietил)аміно

4 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 1, в яких R^2 є H і R^1 є $-(CH_2)_t(5-10\text{-членним гетероциклом})$, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана гетероциклічна група є, необов'язково, приконденсованою до C_6-C_{10} арильної групи, C_5-C_8 насиченої циклічної групи або 5-10-членної гетероциклічної групи, і згадана R^1 група, включаючи, необов'язково, приконденсовану частину згаданої R^1 групи, є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з C_1-C_4 алкілу, гідрокси і гідроксиметилу

5 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 4, в яких гетероциклічні замісники згаданої R^1 групи вибирають з морфоліно, піролідинілу, імідазолілу, піперазинілу, піперидинілу і 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-илу, t змінюється у згаданій R^1 групі в інтервалі від 2 до 5, і згадана R^1 група, необов'язково, заміщена гідрокси, гідроксиметилу і метилом

6 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 1, в яких R^3 є $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилом), де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 1 до 3, і згадана R^3 група є, необов'язково, заміщеною від 1 до 4 R^4 групами

7 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 6, в яких R^3 є бензилом, необов'язково, заміщеним від 1 до 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену і C_1-C_4 алкілу

8 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 7, в яких R^3 є бензилом, необов'язково, заміщеним від 1 до 4 замісниками, незалежно вибраними з метилу, фтору, хлору і бром

9 Похідні ізотіазолу згідно з пунктом 1, що вибирають з групи, яка містить наступні сполуки

Мезипатна сіль 3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксаміду,
 5-{3-(3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл)уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-(3-{4-[етил-(2-гідроксietил)аміно]бутил}-уреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл]-бутил}уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 Гідрохлоридна сіль 3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксаміду,
 3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-имідазол-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-[етил-(2-гідроксietил)аміно]пропіл]-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-[етил-(2-гідроксietил)аміно]пропіл]-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

5-[3-(3-Метиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Амінопропіл)-3-метилуреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-Діетиламінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(3-Хлор-2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-диметилпіламінобутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-[Біс(2-гідроксietил)аміно]бутил)уреїдо]-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати згаданих сполук

10 Фармацевтична композиція для лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість похідної ізотіазолу згідно з пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій

11 Фармацевтична композиція згідно з пунктом 10, де згаданим гіперпроліферативним захворюванням є рак, такий як рак мозку, легенів, пухликових клітин, міхура, шлунка, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нирки, яєчника, простати, прямої кишки, стравоходу, пнемологічний або рак щитовидної залози

12 Фармацевтична композиція згідно з пунктом 10, де згаданим захворюванням є неракове гіперпроліферативне захворювання

13 Фармацевтична композиція згідно з пунктом 12, де згаданим захворюванням є доброякісна гіперплазія шкіри або простати

14 Спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, при якому згаданому ссавцеві вводять терапевтично ефективну кількість похідної ізотіазолу згідно з пунктом 1

15 Спосіб згідно з пунктом 14, де згаданий спосіб використовують для лікування раку, такого як рак мозку, пухликових клітин, міхура, шлунка, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, стравоходу, простати, прямої кишки, легенів, нирки, яєчника, пнемологічного або раку щитовидної залози

16 Спосіб згідно з пунктом 14, де згаданий спосіб використовують при лікуванні неракового гіперпроліферативного захворювання

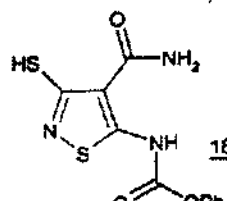
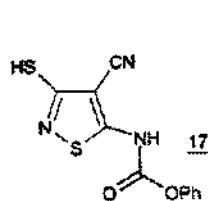
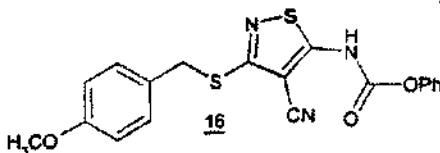
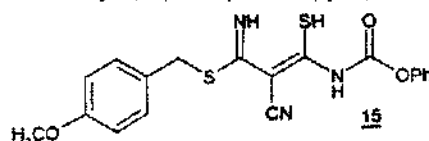
17 Спосіб згідно з пунктом 16, де згаданий спосіб використовують при лікуванні доброякісної гіперплазії шкіри або простати

18 Спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, при якому згаданому ссавцеві вводять терапевтично ефективну кількість похідної ізотіазолу згідно з пунктом 1 в комбінації з антипухлинним агентом, що вибирають з групи, що містить інгібітори мтозу, алкілувальні агенти, ан-

тиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактору росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, антагоніст рецептора NK1, антагоніст 5-HT₃ рецептора, інгібітори COX-2, інгібітор EGFR і антиандрогени

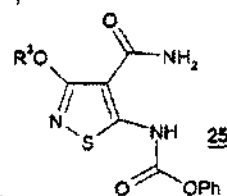
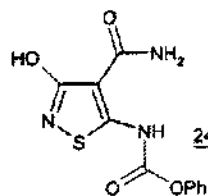
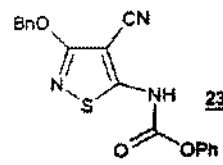
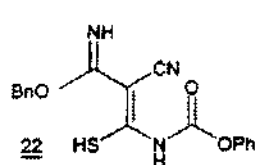
19 Сполука, що вибрана з групи, яка містить (2,6-дифтор-4-метилфеніл)метанол, (2,3,6-трифтор-4-метилфеніл)метанол, (4-бром-2,6-дифторфеніл)метанол, (4-бром-2,3,6-трифторфеніл)метанол, (4-хлор-2,6-дифторфеніл)метанол, (3-хлор-2,6-дифторфеніл)метанол, (4-хлор-2,3,6-трифторфеніл)метанол

20 Сполука, що вибрана з групи, яка містить



та

21 Сполука, що вибрана з групи, яка містить



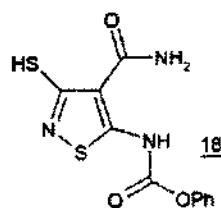
та

де R³ є H, C₁-C₁₀ алкілом, C₂-C₁₀ алкенілом, C₂-C₁₀ алкінілом, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀ арилом), або -(CH₂)_t(5-10-членним гетероциклом), де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і -N(R⁶), за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R³ групи, необов'язково, приконденсовані до C₆-C₁₀ арильної групи, C₅-C₈ насиченої циклічної групи або 5-10-членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо (=O) замісником, -(CH₂)_t замісники вищезгаданих R³ груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'яз-

зок, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R^3 групи, необов'язково, заміщені від 1 до 5 R^4 групами, кожен R^4 незалежно вибирають з C_1 - C_{10} алкілу, C_2 - C_{10} алкенілу, C_2 - C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^5$, $-S(O)_jR^5$, де j є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^5R^6)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), $-(CH_2)_t(5-10\text{-членного гетероциклу})$ і $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 1 до 5, і t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)-$, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^4 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6 - C_{10} арильної групи, C_5 - C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10-членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо ($=O$) замісником, і алкільний, арильний і гетероциклічний замісники вищезгаданих R^4 груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^5$, $-NR^6R^5$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 1 до 5, $-OR^5$ і замісників, вказаних для значень R^5 , кожен R^5 , незалежно, вибирають з H, C_1 - C_{10} алкілу, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу) і $-(CH_2)_t(5-10\text{-членного гетероциклу})$, де t є цілим числом, що знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)-$, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпо-

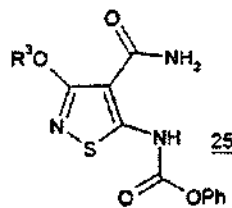
середньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^5 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6 - C_{10} арильної групи, C_5 - C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10-членної гетероциклічної групи, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^6$, гідрокси, C_1 - C_6 алкілу і C_1 - C_6 алкокси, і кожна R^6 , R^7 , незалежно, є H або C_1 - C_6 алкілом 22 Спосіб одержання похідних ізотіазолу згідно з пунктом 1, при якому або

(а) сполуку формули 18



вводять у взаємодію зі сполукою формули R^3 -X, в якій X є галогеном і R^3 є такою, як зазначено в пункті 1, і одержану сполуку обробляють сполукою формули R^1R^2NH , в якій R^1 і R^2 є такими, як зазначено в пункті 1, або

(б) сполуку формули 25



в якій R^3 є такою, як зазначено в пункті 1, вводять у взаємодію зі сполукою формули R^1R^2NH , в якій R^1 і R^2 є такими, як зазначено в пункті 1

Цей винахід стосується нових похідних ізотіазолу, що використовуються при лікуванні гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, у ссавців. Цей винахід також стосується способу використання таких сполук при лікуванні гіперпроліферативних захворювань у ссавців, особливо людей, і до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Відомо, що клітина може ставати раковою внаслідок перетворення частини її ДНК в онкоген (тобто, ген, активація якого приводить до утворення злослих пухлинних клітин). Багато онкогенів кодують протеїни, які є аберантними тирозинкіназами, що здатні трансформувати клітину. Альтернативно, надмірна експресія нормальної протоонкогенної тирозинкінази може також приводити до проліферативних захворювань, що іноді є результатом злосливого фенотипу. Показано, що деякі тирозинкінази можуть мутувати або над-

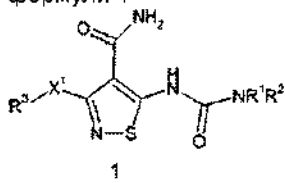
мірно експресувати в багатьох людських ракових клітинах, таких як клітини мозку, легенів, пласчові клітини, клітини міхура, шлунку, грудей, голови і шиї, стравоходу, пнекологічних клітинах і клітинах щитовидної залози. В подальшому, надмірна експресія ліганда для рецептора тирозинкінази може приводити до підвищення порогу активування рецептору, що приводить до проліферації клітин пухлини або ендотеліальних клітин. Таким чином, зрозуміло, що інгібітори рецептору тирозинкінази, такі як сполуки, представленої винаходу, можуть бути використані в якості селективних інгібіторів росту ракових клітин у ссавців.

Відомо, що поліпептид фактору росту, такий як васкулярний ендотеліальний фактор росту (ВЕФР) має високу спорідненість до людського рецептору вставляємої-домен-вмісноїкінази (РДК) або рецептору мишиної ембріональної кі-

нази печінки (ЕКП-1), зв'язаного з проліферацією ендотеліальних клітин і більшої частини васкулогенезису і ангиогенезису. Дивіться міжнародну заявку опубліковану під номером PCT WO 95/21613 (що опублікована 17 серпня 1995) Агенти, такі як сполуки представленого винаходу, що здатні зв'язувати або модулювати РДК/ЕКП-1 рецептор можуть бути використані при лікуванні захворювань що належать до васкулогенезису і ангиогенезису, таких як діабет, діабетична ретинопатія, гемангіома, гілома, меланома, саркома Капосіса і рак яєчників, грудей, легенів, підшлункової залози, простати, товстої кишки і епідермію.

Похідні ізотіазолу, що використовуються в якості гербіцидів описані в патентах US 4059433 та 4057416, що належать ФМК Корпорейшн.

Представлений винахід стосується сполук формули 1



іх фармацевтично прийнятних солей, пропиків, сольватів, в яких

X^1 є O або S,

R^1 є H, C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, $-C(O)(C_1-C_{10}$ алкілом), $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилом), $-(CH_2)_t(4-10$ членним гетероциклом), $-C(O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилом), або $-C(O)(CH_2)_t(5-10$ членним гетероциклом), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)$ -, при умові, що два атоми O, два атоми S або атом O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^1 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6 - C_{10} арильної групи, C_5 - C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10 членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо ($=O$) замісником, $-(CH_2)_t$ замісники, вищезгаданих R^1 груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R^1 групи, за винятком H, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R^4 груп,

R^2 вибирають з переліку замісників передбачених наступними значеннями R^1 , $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-SO_2(CH_2)_t(5-10$ членний гетероцикл) і $-OR^5$, t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, $-(CH_2)_t$ замісники, вищезгаданих R^2 груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R^2 групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R^4 груп,

або R^1 і R^2 можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані утворюючи 4-10 членне насичене моноциклічне або поліциклічне кільце або 5-10 членне гетероарильне кільце, де згадані насичене і гетероарильне кільця, необов'язково, включають 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з O, S і $-N(R^6)$ -, на додаток до атому азоту до якого приєднані R^1 і R^2 , згадана $-N(R^6)$ -

є, необов'язково, $=N$ - або $-N=$, де R^1 і R^2 узяті разом, у вигляді згаданої гетероарильної групи, згадане насичене кільце, необов'язково, може бути частково ненасиченим включаючи 1 або 2 два подвійних вуглець-вуглецевих зв'язки, і згадані насичене і гетероарильне кільця, включаючи R^6 групу, згаданої $-N(R^6)$ -, необов'язково, заміщені від 1 до 3 R^4 груп,

R^3 є H, C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилом), або $-(CH_2)_t(5-10$ членним гетероциклом), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)$ -, при умові, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^3 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6 - C_{10} арильної групи, C_5 - C_8 насиченої циклічної групи або 5-10 членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо ($=O$) замісником, $-(CH_2)_t$ замісники, вищезгаданих R^3 груп, необов'язково, включають подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, де t знаходиться в інтервалі від 2 до 5, і вищезгадані R^3 групи, необов'язково, заміщені від 1 до 5 R^4 груп,

кожну R^4 незалежно вибирають з C_1 - C_{10} алкілу, C_2 - C_{10} алкенілу, C_2 - C_{10} алкінілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-S(O)R^7$, де j знаходиться в інтервалі від 0 до 2, $-SO_3H$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-SO_2(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-S(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-(CH_2)_t(5-10$ членний гетероцикл), і $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m знаходиться в інтервалі від 1 до 5 і t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)$ -, при умові, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^4 групи, необов'язково, приконденсовані до C_6 - C_{10} арильної групи, C_5 - C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10 членної гетероциклічної групи, 1 або 2 атоми вуглецю у згаданих гетероциклічних замісниках, необов'язково, заміщені оксо ($=O$) замісником, і алкільний, арильний і гетероциклічний замісники, вищезгаданих R^4 груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-NR^5SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-(CR^6R^7)_mOR^6$, де m знаходиться в інтервалі від 1 до 5, $-OR^5$ і замісників вказаних для значень R^5 ,

кожну R^5 , незалежно, вибирають з H, C_1 - C_{10} алкілу, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ арилу), і $-(CH_2)_t(5-10$ членного гетероциклу), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана алкільна група, необов'язково, включає 1 або 2 гетерозамісники, що вибирають з O, S і $-N(R^6)$ -, при умові, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не зв'язані безпосередньо один з одним, згадані арильна і гетероциклічна R^4 групи, необов'язково, приконденсовані до

C_6-C_{10} арильної групи, C_5-C_8 насиченої циклічної групи, або 5-10 членної гетероциклічної групи, і вищезгадані R^5 замісники, за винятком H, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азидо, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, гідрокси, C_1-C_6 алкіл, і C_1-C_6 алкокси, і, кожна R^6 і R^7 , незалежно, H або C_1-C_6 алкіл, при умові, що згаданою сполукою формули 1 не є 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-етокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-етокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-пропокси-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(метилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(етилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-(етилтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(пропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина, 1,1-диметил-3-(4-карбамоіл-3-(пропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина або 1-метил-3-(4-карбамоіл-3-(ізопропілтіо)-5-ізотіазоліл)сечовина

Переважні сполуки формули 1 включають такі, в яких R^2 є H і R^1 є C_1-C_{10} алкілом, необов'язково, заміщеним 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з $-NR^5R^6$, $-NR^5(CR^6R^7)_2OR^6$ і $-(CH_2)_t(5-10$ членного гетероциклу), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5. Специфічно переважні R^1 групи включають пропіл, бутил, пентил і гексил, необов'язково, заміщений диметиламіно, гідрокси, піролідиніл, морфоліно, і етил-(2-гідроксиетил)аміно

Інші переважні сполуки формули 1 включають такі, в яких R^2 є H і R^1 є $-(CH_2)_t(5-10$ членного гетероциклу), де t знаходиться в інтервалі від 0 до 5, згадана гетероциклічна група є, необов'язково, приконденсованою до C_6-C_{10} арильної групи, C_5-C_8 насиченої циклічної групи або 5-10 членної гетероциклічної групи, і згадана R^1 група, включає, необов'язково, приконденсовану частину згаданої R^1 групи, є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з C_1-C_4 алкілу, гідрокси і гідроксиметилу. Специфічно, переважними гетероциклічними групами згаданої R^1 групи є морфоліно, піролідиніл, імідазоліл, піперазиніл, піперидиніл, і 2,5-діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл, t змінюється у згаданих R^1 групі в інтервалі від 2 до 5, і згадані гетероциклічні групи, необов'язково, заміщені гідрокси, гідроксиметил і метилом

Інші переважні сполуки формули 1 включають такі, в яких R^3 є $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арилом, де t знаходиться в інтервалі від 1 до 3 і згадана R^3 група є необов'язково заміщеною від 1 до 4 R^4 груп. Специфічно переважні R^3 групи включають бензил, необов'язково, заміщений від 1 до 4 замісників, незалежно вибраних з галогену і C_1-C_4 алкілу. Більш специфічно, переважні R^3 групи включають бензил заміщений від 1 до 4 замісників, незалежно вибраних з метилу, фтору, хлору і бром

Специфічні втілення представленого винаходу включають наступні сполуки

5-{3-[3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-

карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-(етил(2-гідроксиетил)аміно)бутил]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(6-диметиламіногексил)уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(4-піролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[3-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(4-піролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(3-гідрокси-5-піролідин-1-іл)пентил]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(3-гідроксипіролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(4-піролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

Мезилатна сіль 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(4-піролідин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксаміду,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-іл)пентил]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(3-гідрокси-5-піперидин-1-іл)пентил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиметилпіперидин-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-(етил(2-гідроксиетил)аміно)бутил]-

уреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(5-гідрокси-6-піперидин-1-іл)гексил]уреїдо)-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Бром-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо)-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо)-ізотіазол-4-карбоксамід,

Гідрохлоридна сіль 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксаміду,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідін-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-Піролідін-1-ілбутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Гідрокси-5-піролідін-1-ілпентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2 2 1]гепт-2-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2 2 1]гепт-2-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]уреїдо)-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-(2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(2-(1-Метилпіролідін-2-іл)етил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Гідрокси-5-ізопропіламінопентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Ізопропіламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-Гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-

імідазол-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-[4-[Етил-(2-гідроксиетил)аміно]бутил]уреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-(2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-(2-гідроксиметилпіперидин-1-іл)бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідін-1-ілпентил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо)-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-диметиламінобутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-диметиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Бром-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-імідазол-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-(етил(2-гідроксиетил)аміно)пропіл)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропіл)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Метиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(3-Амінопропіл)-3-метилуреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(4-Діетиламінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(3-Хлор-2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-диметиламінобутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-[4-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]бутил]уреїдо)-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,

і фармацевтично прийнятні солі і пдрати вказаних вище сполук. Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування пперпроліферативного захворювання у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її пдрату, і фармацевтично прийнятний носій. В одному з втілень, згадана фармацевтична композиція придатна для лікування раку, такого як рак мозку, легенів, лусочкових клітин, міхура, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нирки, простати, прямої кишки, стра-

воходу, гінекологічних (таких як яєчників) або раку щитовидної залози. В іншому втіленні, згадана фармацевтична композиція придатна для лікування неракового гіперпроліферативного захворювання, такого як легка птерпозія шкіри (наприклад, псоріаз) або простати (наприклад, легка гіпертрофія простати (ЛГП)).

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування панкреатиту або захворювання нирок (включаючи проліферативні гломерулонефрити і діабетичні захворювання нирок) у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату, і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для попередження бластоцисти імплантату у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату, і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування захворювання, що залежить від васкулогенезу або ангиогенезу у ссавця, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату, і фармацевтично прийнятний носій. В одному з втілень, згадана фармацевтична композиція придатна для лікування захворювання, що вибирають з групи, що містить ангиогенез пухлини, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, атеросклероз, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, передчасна ретинопатія, дегенерація м'язів викликана віком, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоші і яєчників, рак грудей, легень, стравоходу, простати, товстої кишки і епідермоїду.

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, який включає призначення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату. В одному з втілень, згаданий спосіб стосується лікування раку, такого як рак мозку, легень, лусочкових клітин, міхура, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нирки, простати, прямої кишки, стравоходу, гінекологічних (таких як яєчників) або раку щитовидної залози. В іншому втіленні, згаданий спосіб стосується лікування неракового гіперпроліферативного захворювання, такого як доброякісна птерпозія шкіри (наприклад, псоріаз) або простати (наприклад, легка гіпертрофія простати (ЛГП)).

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, який включає призначення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату, в комбінації з антипухлинним агентом, що вибирають з групи, що містить інгібітори митозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, антибіотики вставки, інгібітори фактору росту, інгібітори циклу клітин, ензими, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної відповіді, антигормони і

антиандрогени.

Винахід також стосується способу лікування панкреатиту або захворювання нирок у ссавця, який включає призначення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату.

Винахід також стосується способу попередження бластоцисти імплантату у ссавця, який включає призначення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату.

Винахід також стосується способу лікування захворювання, що залежить від васкулогенезу або ангиогенезу у ссавця, який включає призначення згаданому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі або її гідрату. В одному з втілень, згаданий спосіб придатний для лікування захворювання, що вибирають з групи, що містить ангиогенез пухлини, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, атеросклероз, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, передчасна ретинопатія, дегенерація м'язів викликана віком, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоші і яєчників, рак грудей, легень, стравоходу, простати, товстої кишки і епідермоїду.

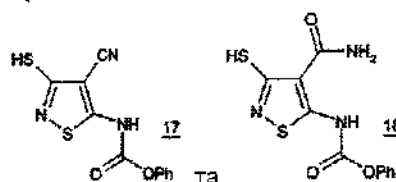
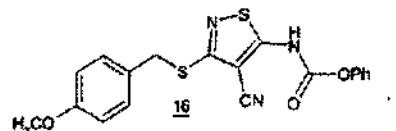
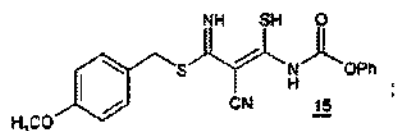
В подальшому, сполуки представленого винаходу можуть бути використані в якості контрацептивів для ссавців.

Пацієнти, що можуть лікуватись сполуками формули 1, і фармацевтично прийнятними солями і гідратами згаданих сполук, згідно з способами цього винаходу включають, наприклад, пацієнтів для яких був поставлений діагноз псоріаз, ЛГП, рак легень, рак кисток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, меланома шкіри або внутрішньоочна меланома, рак черевини, рак яєчників, рак прямої кишки або рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, гінекологічні пухлини (наприклад, саркома черевини, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома вагні або карцинома вульви), хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної залози, парашитовидної або надниркових залоз), саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, тверді пухлини в дитинстві, лімфома лімфоцитів, рак міхура, рак нирок або мочеточнику (наприклад, карцинома клітин нирок, карцинома ниркової лоханки) або неоплазми центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома ЦНС, пухлина спинного мозку, гліома стовбу мозку або питуватна аденома).

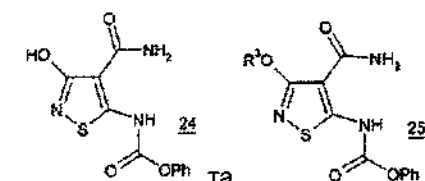
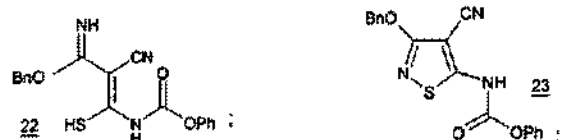
Представлений винахід також стосується проміжних сполук, що вибирають з групи, яка містить (2,6-дифтор-4-метилфеніл)метанол, (2,3,6-трифтор-4-метилфеніл)метанол, (4-бром-2,6-дифторфеніл)метанол, (4-хлор-2,6-трифторфеніл)метанол, (3-хлор-2,6-дифторфеніл)метанол і (4-хлор-2,3,6-

трифторфеніл)-метанол

Представлений винахід також стосується проміжних сполук, що вибирають з групи, яка містить



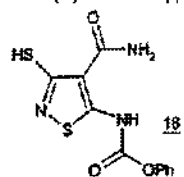
Представлений винахід також стосується проміжних сполук, що вибирають з групи, яка містить



в якій R^2 є такими як зазначено вище

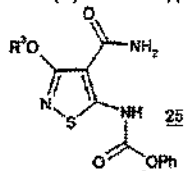
Представлений винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1, який включає або

(а) взаємодію сполуки формули 18



з сполукою формули R^3-X , в якій X є галогеном і R^3 є такою як зазначено вище, і одержану сполуку обробляють сполукою формули R^1R^2NH , в якій R^1 і R^2 є такими як зазначено вище, або,

(б) взаємодію сполуки формули 25



в якій R^3 є такою як зазначено вище, з сполукою формули R^1R^2NH , в якій R^1 і R^2 є такими як зазначено вище

Термін "галоген", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає фтор, хлор, бром та йод. Переважно галогеном є фтор, хлор або бром.

Термін "алкіл", що використовується тут, як-

що не вказано інше, включає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають лінійну, розгалужену або циклічну структуру. Зрозуміло, що у випадку циклічної структури, згадана алкільна група, має принаймні три атоми вуглецю.

Термін "алкенил", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає моновалентні вуглеводневі радикали, які мають принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і також має лінійну, розгалужену або циклічну структуру, як передбачено вище для значень "алкіл".

Термін "алкініл", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає моновалентні вуглеводневі радикали, які мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок і також має лінійну, розгалужену або циклічну структуру, як передбачено вище для значень "алкіл".

Термін "алкокси", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає -О-алкільні групи, в якій "алкіл" такий, як зазначено вище.

Термін "арил", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає органічний радикал, похідне від ароматичних вуглеводнів у якому відсутній один водень, такий як, феніл або нафтил.

Термін "4-10 членний гетероцикл", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає ароматичну гетероциклічну групу, що містить один або більшу кількість гетероатомів, кожен вибраний з O, S і N, в якій кожна гетероциклічна група має містити 4-10 атомів в цій циклічній системі. Неароматичні гетероциклічні групи включають групи, що мають 4 атоми в їх циклічній системі, але ароматичні гетероциклічні групи повинні містити принаймні 5 атомів в їх циклічній системі. Гетероциклічні групи включають бензоконденсовані циклічні системи і циклічні системи заміщені одним або більшою кількістю оксозамісників. Прикладом 4 членних гетероциклічних груп є азетидиніл (похідне від азетидину). Прикладом 5 членних гетероциклічних груп є тiazоліл і прикладом 10 членних гетероциклічних груп є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепиніл, діазепиніл, тiazепиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піроліл, 3-піроліл, індолил, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3Н-індолил і хінолізиніл. Прикладами ароматичних груп є піридиніл, імідазоліл, прімідиніл, піразоліл, тiazоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізотiazоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індолил, бензімідазоліл, безофураніл, цинолил, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тiazиніл, ізоіндолил, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазолініл, фуразаніл, бензофуразаніл, безотіофеніл, бензотiazоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксаніл, нафтиридиніл і фуропіридиніл. Згадані вище групи, які одержуються з сполук переважаних вище, можуть бути при-

єднані, як це можливо, по атомам С або N. Наприклад, група, що одержується з піролу може бути пірол-1-іл (N-приєднана) або пірол-3-іл (C-приєднана),

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль(солі)", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає солі кислотних або основних груп, що можуть бути присутні в сполуках формули 1. Сполуки формули 1, що є основними за природою, здатні до утворення широкого переліку солей з різноманітними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, що можуть використовуватись для одержання фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей основних сполук формули 1 з утворенням не токсичних кислотноадитивних солей, наприклад, солей, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислофосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, кисло-цитратні, тартратні, пантотенатні бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентисинатні, фумаратні, глюконатні, глюкокоранатні, сахаратні, формиатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі.

Сполуки формули 1, що є кислотними за природою, здатні утворювати солі з різноманітними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних і лужноземельних металів і, зокрема, солі натрію і калію.

Деякі сполуки формули 1 можуть мати асиметричний центр і існувати в різноманітних енантіомерних формах. Цей винахід стосується використання всіх оптичних ізомерів і стереоізомерів сполук формули 1 і їх сумішей. Сполуки формули 1 можуть також існувати у вигляді таутомерів. Цей винахід стосується використання всіх таких таутомерів і їх сумішей.

В об'єкти винаходу також включені ізотопмічені сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, які подібні до представлених формулою 1, але в яких один або більша кількість атомів замінена атомами, що мають атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, що звичайно зустрічаються у природі. Прикладами ізотопів, що можуть бути введені у сполуки винаходу включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , відповідно. Сполуки представленого винаходу, їх проліки, і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук або згадані проліки, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів входять в рамки цього винаходу. Деякі ізотопмічені сполуки представленого винаходу, наприклад, ті, що містять включений радіоактивний ізотоп, такий як ^3H і ^{14}C , використовуються в якості ліків і/або субстрату в дослідженнях розподілення в тканинах. Тритійовані, тобто, ^3H , і вуглець-14, тобто, ^{14}C , ізотопи є, зокрема, переважними, в зв'язку з легкістю їх одержання і детектування. В подальшому, заміна більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може представляти

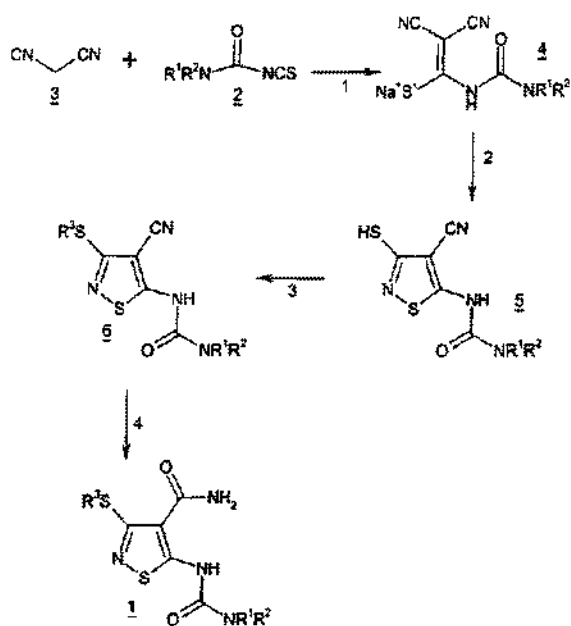
деякі терапевтичні переваги, що витікають з більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищується *in vivo* час напіврозкладу або зменшення потрібної дози, і відповідно, можуть бути переважними при деяких обставинах. Ізотопмічені сполуки формули 1 цього винаходу і їх проліки, можуть бути одержані, в основному, використовуючи методики описані в Схемах і/або в Прикладах і Приготуваннях нижче, шляхом заміщення легкодоступного ізотопміченого реагенту ізотопміченим реагентом.

Цей винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять і способи лікування бактеріальних інфекцій, шляхом призначення проліків сполук формули 1. Сполуки формули 1, що мають вільну аміно, амідну, гідрокси або карбоксильну групу можуть бути перетворені у проліки. Проліки включають сполуки, в яких амінокислотні залишки, або поліпептидні ланцюги з двома або більшою кількістю (наприклад, два, три або чотири) амінокислотних залишків є ковалентно з'єднаними через амідний або естерний зв'язок з вільною аміно, гідрокси або карбоксильною групою сполук формули 1. Амінокислотний залишок включає але не обмежується 20 амінокислотами, що зустрічаються у природі, що звичайно позначається за допомогою трилітерних символів і також включає 4-гідроксипролін, гідроксипілін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-амінобутанову кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерін, орнітин і метіонін сульфон.

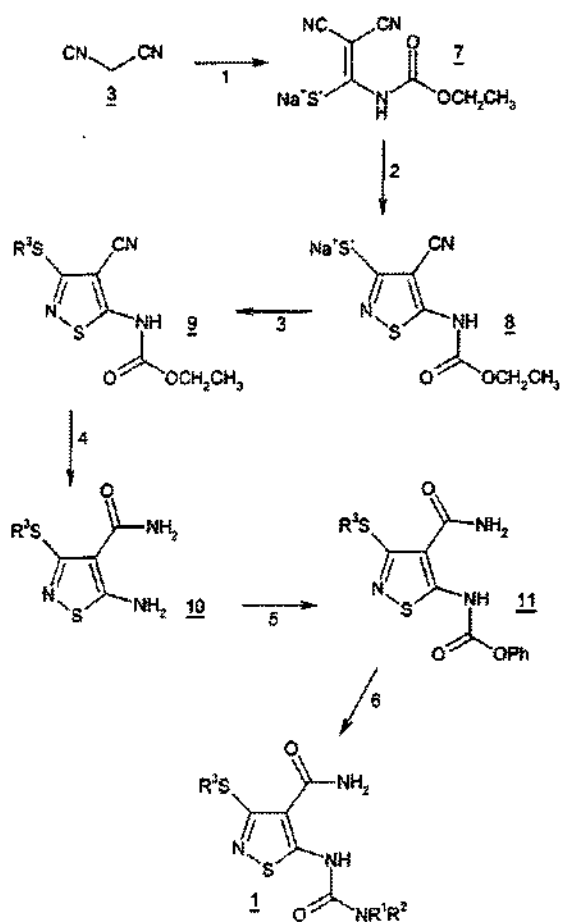
Додаткові види проліків також включені. Наприклад, вільна карбоксильна група може бути перетворена у амід або алкіловий естер. Амідний і естерний замісник можуть включати групи, що включають, але не обмежуються естерами, амінами і функціональними похідними карбонової кислоти. Вільні гідроксигрупи можуть бути перетворені з використанням груп, що включають, але не обмежуються гемісукцинатами, фосфатестерами, диметиламіноацетатами і фосфорилоксиметилкарбонілами, як показано D. Fleisher, R. Bong, B. H. Stewart, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19, 115. Проліки у вигляді карбаматів гідрокси і аміно груп також включені в рамки винаходу, також як і карбонати, і сульфати гідроксигруп. Одержання похідних гідроксигруп, таких як (ацилокси)метил і (ацилокси)етил естери, в яких ацильна група може бути алкіловим естером, небов'язково, заміщеним групою, що включає, але не обмежується естером, аміном і функціональним похідним карбонової кислоти, або в яких ацильна група є амінокислотним естером, як описано вище, є також включеними. Проліки цього типу описані R. P. Robinson et al., *J. Medicinal Chemistry* (1996) 39, 10.

Сполуки формули 1 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати можуть бути одержані, як описано вище. Якщо не вказано інше, R^1 , R^2 і R^3 такі як зазначено вище.

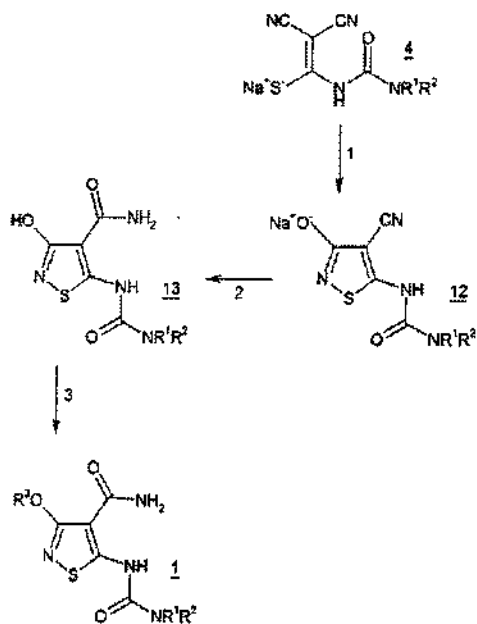
Cxema 1



Cxema 2



Cxema 3



Cxema 4

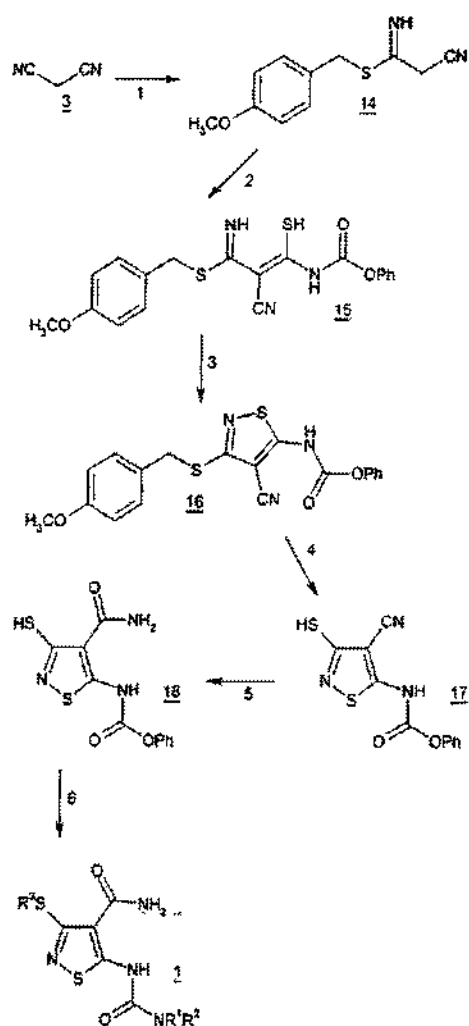


Схема 5

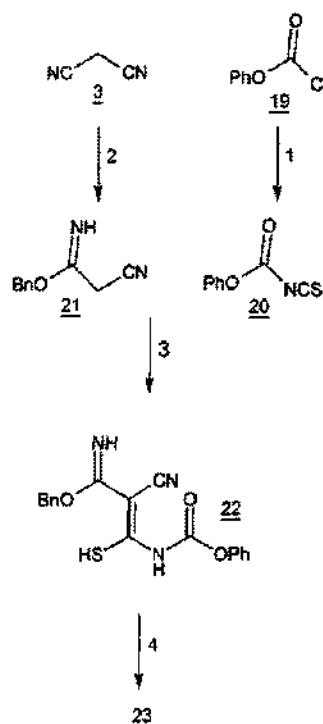
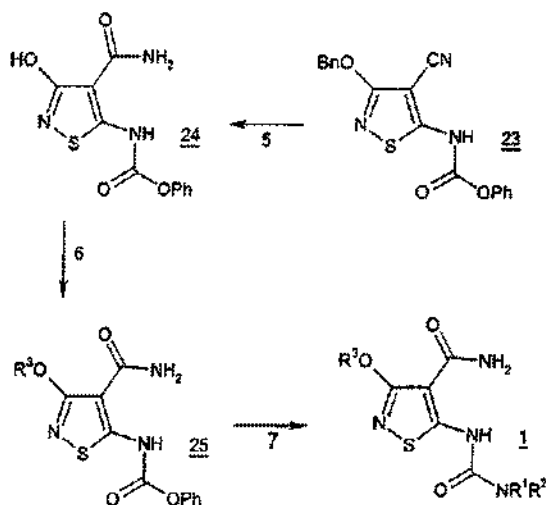


Схема 5 продовження



Сполуки представленого винаходу легко одержуються використовуючи методики приведені на Схемах, що приведені вище і звичайні синтетичні методики відомі спеціалістам в цій галузі. Схема 1 розкриває конденсування малонітрилу з ізоціантом, окиснення сірки, алкилювання R³ вмісної сполуки і підрування нітрилу, що приводить до кінцевої сполуки. На стадії 1 Схема 1, сполука формули 4 може бути одержана обробкою сполуки формули 3 і сполуки формули (R¹ і R² не є H, але інші ніж зазначено вище) з придатною сильною основою, такою як алкоксид основи, переважно, етоксид натрію, в протонному розчиннику, такому як спирт, переважно, етанолі, при температурі що лежить в інтервалі від -20°C до 50°C, переважно від 0°C до 25°C, протягом

часу від 12 до 24 годин. На стадії 2 Схема 1, сполука формули 5 може бути одержана обробкою сполуки формули 4 сіркою (приблизно 1 еквівалентним надлишком) в полярному розчиннику, такому як спирт, переважно, метанолі, при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 80°C, переважно приблизно при 65°C, протягом часу від приблизно 12 до 48 годин, переважно приблизно 24 години. На стадії 3 Схема 1, сполука формули 6 може бути одержана обробкою сполуки формули 5 R³-вмісним електрофілом, таким як галогенід, переважно хлоридом, бромідом або йодидом такої сполуки, в полярному розчиннику, переважно тетрагідрофуран (ТГФ) або N,N-диметилформамід (ДМФА), використовуючи приблизно від 1 до 5 еквівалентів, переважно невеликий надлишок в 1 еквівалент, і основи, таку як третинний амин, переважно дізопропілетиламін, протягом часу від приблизно 12 до 48 годин, переважно приблизно 24 години, при температурі, що лежить в інтервалі від 0°C до 80°C, переважно приблизно при 25°C. На стадії 4 Схема 1, сполука формули 1 (в якій X¹ є S) може бути одержана обробкою сполуки формули 6 в присутності сильної кислоти, такої як концентрована сірчана кислота, протягом часу від приблизно 1 до 12 годин, переважно приблизно 1,5 годин, при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 100°C, переважно приблизно при 25°C, або в присутності основи, такої як водний гідроксид натрію (10%), протягом часу від приблизно 6 до 24 годин при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 120°C, переважно приблизно при 100°C.

Схема 2 розкриває інший спосіб одержання сполук формули 1, в яких X¹ є S. На стадії 1 Схема 2, сполука формули 7 може бути одержана конденсуванням сполуки формули 3 з алкоксикарбонілізотіоціанатом, таким як етоксикарбонілізотіоціанатом, в присутності сильної основи, такої як алкоксид основи, переважно етоксиду натрію, в полярному розчиннику, такому як спирт, переважно, етанолі, протягом часу від приблизно 12 до 24 годин, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 0°C до 30°C. На стадії 2 Схема 2, сполука формули 8 може бути одержана окисною циклізацією сполуки формули 7 шляхом обробки сполуки формули 7 приблизно 1 еквівалентом сірки в спирті, такому як метанол, при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 50°C до 80°C, переважно приблизно при 65°C, протягом часу від приблизно 24 до 48 годин. На стадії 3 Схема 2, сполука формули 9 може бути одержана обробкою сполуки формули 8 R³-вмісним електрофілом, таким як галогенід, переважно хлоридом, бромідом або йодидом такої сполуки, в полярному розчиннику, такому як ТГФ, при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 40°C, протягом часу від приблизно 12 до 24 годин. На стадії 4 Схема 2, сполука формули 10 може бути одержана гідролізом сполуки формули 9 придатною сильною основою, такою як концентрована сірчана кислота, при температурі, що лежить в інтервалі від 80°C до 120°C, протягом часу від приблизно 6 до 18 годин. На стадії 5 Схема 2, сполука формули 11 (в якій Ph є фенолом) може бути

одержана обробкою сполуки формули 10 арил- або алкил-хлорформіатом, таким як фенілхлорформіат, і прийнятною сильною основою, такою як піридин, в полярному апротонному розчиннику, переважно ТГФ або CH_2Cl_2 , при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 40°C протягом часу від приблизно 12 до 24 годин. На стадії 6 Схема 2, сполука формули 1 (в якій X^1 є S) може бути одержана обробкою сполуки формули 11 надлишком (приблизно від 1,1 до 6 еквівалентів) первинного або вторинного аміну формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ в полярному апротонному розчиннику, такому як ТГФ або суміш ТГФ/ДМФА, при температурі, що лежить в інтервалі від 23°C до 60°C протягом часу від приблизно 6 до 24 годин.

Схема 3 розкриває спосіб одержання сполуки формули 1, в якій X^1 є O. Вихідна сполука формули 4 може бути одержана як описано вище, з посиланням на Схему 1. На стадії 1 Схема 3, розчин солі сполуки формули 4 в інертному розчиннику, що містить воду або, переважно, у воді обробляли окислюючим агентом, переважно пероксидом водню. Суміш витримували при температурі і протягом часу достатньому для розчинення і циклізації, переважно при кип'ятінні протягом приблизно 15 хвилин, і потім охолоджували для одержання сполуки формули 12. На стадії 2 Схема 3, сполуку формули 12 додавали до кислого розчину, переважно концентрованої сірчаної кислоти, після чого додавали воду в кількості достатній для ефективної гідратації, переважно приблизно 10 еквівалентів, і перемішували при температурі, що лежить в інтервалі від -20°C і 100°C , переважно при кімнатній температурі, протягом часу достатнього для ефективної гідратації, переважно протягом ночі. Суміш потім обробляли водою або, переважно, льодом для одержання сполуки формули 13. На стадії 3 Схема 3, сполуку формули 13 обробляли основою, переважно трет-бутоксидом калію, в інертному розчиннику, переважно ДМФА, при температурі, що лежить в інтервалі від -78°C до 100°C , переважно при кімнатній температурі. До цієї суміші додавали R^3 -вмісний електрофіл, такий як R^3 -вмісний алкилгалогенід або сульфат, переважно йодид або бромід такої сполуки. Суміш перемішували до завершення реакції, що визначали за допомогою ТШХ, одержуючи сполуку формули 1 (в якій X^1 є O).

Схема 4 розкриває інший спосіб одержання сполуки формули 1, в якій X^1 є S. На стадії 1 Схема 4, використовували методику запропоновану M Yokoyama і K Sato, Synthesis, 813 (1988). Відповідно з нею, сполуку формули 3 обробляли алкилгалогенідом, таким як 4-метоксibenзилмеркаптан і прийнятною сильною основою, такою як гідроксид натрію, в полярному розчиннику, такому як суміш спирт/вода, переважно 1:1 етанол/вода, при температурі, що лежить в інтервалі від -10°C до 30°C , переважно приблизно при 0°C , протягом часу від 2 до 6 годин, переважно приблизно 3 години, одержуючи сполуку формули 14. На стадії 2 Схема 4, сполука формули 15 (Ph є фенілом) може бути одержана обробкою сполуки формули 14 алкоксикарбонілізотіоціанатом, таким як феносикарбонілізотіоціанат, в апротонному роз-

чиннику, такому як етилацетат, приблизно при 0°C протягом від приблизно 12 до 36 годин. На стадії 3 Схема 4, сполука формули 16 може бути одержана обробкою сполуки формули 15 окислюючим агентом, таким як бром або йод, переважно йод, і основою середньої сили, таким як піридин, в полярному розчиннику, такому як ацетонтрил, протягом приблизно 1 години, приблизно при 0°C . На стадії 4 Схема 4, сполука формули 17 може бути одержана зняттям 4-метоксibenзильної захисної групи, шляхом обробки сполуки формули 16 ацетатом ртуті, приблизно 1 еквівалентом, в присутності кислоти, переважно трифтороцтової кислоти (ТФК), в присутності надлишку анізолу, переважно 10 еквівалентів, при температурі, що лежить в інтервалі від 0°C до кімнатної температури, протягом часу від 10 до 24 годин. На стадії 5 Схема 4, сполука формули 18 може бути одержана гідратацією сполуки формули 17 прийнятною сильною кислотою, такою як концентрована сірчана кислота, при температурі, що лежить в інтервалі від 15°C до 80°C , переважно при кімнатній температурі, протягом часу від 12 до 24 годин, переважно 18 годин. На стадії 6 Схема 4, сполука формули 1 може бути одержана обробкою сполуки формули 18 R^3 -вмісним електрофілом, таким як галогенід, переважно хлоридом, бромідом або йодидом такої сполуки, і придатною сильною основою, такою як діізопропілетипамін, в полярному розчиннику, переважно ДМФА, при температурі, що лежить в інтервалі від 0°C до 50°C , переважно при 25°C , протягом часу від 12 до 24 годин. Одержану сполуку тоді обробляють первинним або вторинним аміном формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ (приблизно від 1,1 до 6 еквівалентів) в суміші ТГФ/ДМФА при температурі, що лежить в інтервалі від 25°C до 65°C , протягом часу від 18 до 36 годин.

Схема 5 розкриває інший спосіб одержання сполуки формули 1, в якій X^1 є O. На стадії 1 Схема 5, суміш солі тіоціанату, переважно тіоціанату калію, в інертному розчиннику, переважно етилацетаті, перемішували, переважно інтенсивно, в інертній атмосфері, протягом ночі до утворення порошку солі. Цю суміш обробляли арилхлорформіатом формули 19 (Ph є фенілом) і одержану суміш перемішували при температурі, що лежить в інтервалі від -40°C до кімнатної температури, переважно приблизно при 5°C , протягом часу, що потрібен для протікання реакції, переважно приблизно 8 годин. Твердий біпродукт фільтрували і продукт зберігали в холодному місці, переважно при температурі не вище кімнатної. Продукт розчиняли в придатному інертному розчиннику, переважно ефірі, і видаляли додатково утворившийся біпродукт. Після концентрування продукт знову розчиняли в придатному інертному розчиннику, переважно гексані, і видаляли додатково утворившийся біпродукт. Тоді видаляли сполуку формули 20. На стадії 2 Схема 5, кислий розчин, переважно ефірний HCl, обробляли сполуку формули 3. Після розчинення, розчин охолоджували, переважно до 10°C , і обробляли спиртом, переважно бензиловим спиртом. Після перемішування, суміш витримували при цій температурі, переважно приблизно при 5°C , протя-

гом часу, що достатньо для завершення реакції, звичайно приблизно 4 дні, одержували сполуку формули 21. На стадії 3 Схема 5, розчин сполуки формули 21 в прийнятному інертному розчиннику, переважно ацетонітрилі, при температурі, що лежить в інтервалі від -40°C до кімнатної температури, переважно при 0°C , обробляли розчином сполуки формули 20 в придатному інертному розчиннику, переважно ацетонітрилі. Реакційну суміш витримували при температурі, що лежить в інтервалі від 0°C до кімнатної температури, переважно при кімнатній температурі, до завершення реакції. Реакційну суміш тоді витримували при прийнятній температурі до підвищення затвердіння продукту, переважно приблизно при 5°C , протягом часу достатнього для максимізації виходу, переважно приблизно 2 дні. Сполуку формули 22 (Вп є бензиллом) виділяли. На стадії 4 Схема 5, сполуку формули 22 брали в придатному інертному розчиннику, переважно ацетонітрилі, при температурі, що лежить в інтервалі від -40°C до 40°C , переважно 0°C , і обробляли основою, переважно придином, і окислюючим агентом, переважно розчином броду або йоду в придатному інертному розчиннику, переважно ацетонітрилі. Суміш потім перемішували при температурі, що достатня для протікання реакції, переважно при 0°C протягом приблизно 1 години з наступним витримуванням протягом години при кімнатній температурі. Суміш залишали стояти при температурі достатній для підвищення затвердіння продукту, переважно при 5°C , протягом достатнього періоду часу, переважно на ніч. Сполуку формули 23 тоді виділяли. На стадії 5 Схема 5, гідратацію і зняття захисту з сполуки формули 23 здійснювали шляхом обробки її кислотою, переважно концентрованою сірчаною кислотою. Якщо сполука формули 23 достатньо волога після попередньої стадії, додаткову воду не додають. Якщо сполука формули 23 суха, тоді додають воду, переважно приблизно 10 еквівалентів. Реакцію проводять при температурі, що лежить в інтервалі від -20°C до 100°C , переважно при кімнатній температурі, протягом часу, достатнього для завершення реакції, звичайно це характеризується повним розчиненням і переважно складає приблизно 3 години. Після завершення реакції, додають додаткову порцію сірчаної кислоти для повного перетворення. Суміш потім обробляють водою або, переважно, льодом. Сполуку формули 24 виділяють. На стадії 6 Схема 5, сполуку формули 24 піддають реакції з тривалентним фосфіном, переважно трифенілфосфіном, і R^3 вмісним спиртом, і обробляють похідним азодикарбосилату, переважно дізопропілазодикарбосилатом, і реакційну суміш перемішують протягом принаймні 1 хвилини. Сполуку формули 25 виділяють. На стадії 7 Схема 5 суміш сполуки формули 25 в придатному інертному розчиннику, переважно ТГФ, обробляли бажаним аміном формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ і витримували при температурі достатній для протікання реакції, звичайно від 0°C до 100°C , переважно від 50°C до 70°C , протягом часу від 1 години до 48 годин, переважно протягом ночі. Сполуку формули 1 (в якій X^1 є O) виділяли.

Сполуки представленого винаходу можуть мати асиметричний атом вуглецю. Такі діастереомерні суміші можуть бути розділені на окремі діастереомери використовуючи їхні фізико-хімічні відмінності, за методиками, що добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть бути розділені перетворенням енантіомерної суміші у діастереомерну суміш взаємодією з придатною оптично-активною сполукою (наприклад, спиртом), розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індіадуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Всі такі ізомери, включаючи діастереомерні суміші і чисті енантіомери розглядається як частина представленого винаходу.

Сполуки формули 1 основної природи здатні утворювати широкий спектр різноманітних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча, такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення тваринам, також бажано з практичної точки зору, спочатку виділити сполуки формули 1 з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворити сполуку у вільну основу обробляючи лужним реагентом і надалі перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотноадитивну сіль. Кислотноадитивні солі сполук цього винаходу основної природи легко одержується взаємодією основної сполуки з прийнятною еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі або прийнятному органічному розчиннику, такому як, метанол або етанол. Шляхом обережного випарювання розчинника легко одержується бажана тверда сіль. Бажана кислотна сіль може також бути одержана з розчину вільної основи в органічному розчиннику додаванням до розчину прийнятної мінеральної або органічної кислоти.

Сполуки формули 1 кислоти природи здатні утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Прикладами основних солей є солі лужних і лужноземельних металів і особливо, натрієві, аміні і калієві солі. Такі солі можуть бути одержані за відповідними методиками. В якості реагентів при одержанні фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, використовують хімічні основи, що утворюють нетоксичні основні солі з сполуками формули 1, що мають кислу природу. Такими нетоксичними основними солями є наступні фармацевтично прийнятні катіони, як натрій, калій, кальцій, магній, та ін. Ці солі можуть легко утворюватись внаслідок взаємодії відповідної кислотної сполуки з водним розчином, що містить бажаний фармацевтично прийнятний катіон, і подальшим випарюванням одержаного розчину досуха, переважно, під вакуумом. Альтернативно, вони можуть також бути одержані змішуванням нижче спиртового розчину, кислоти сполуки і бажаного алкохоліату лужного металу і подальшим упарюванням одержаного розчину досуха за умов, що приведені вище. В будь якому випадку, краще використовувати стехіометричні кількості реагенту для гарантування повного закінчення реакції і одержання максимального виходу бажаного

ного продукту

В рамки представленого винаходу включені сполуки ідентичні сполукам формули 1 за умови, що один або більша кількість атомів водню або вуглецю замінені їх ізотопами. Такі сполуки використовуються в якості дослідницького і діагностичного інструментарію вивчення фармакокінетики метаболізму і досліджень по зв'язуванню. Специфічне використання у дослідженнях включає дослідження по зв'язуванню радіоліганда, ауторадіографічні дослідження і дослідження зв'язування *in vivo*. В число радіомічених форм сполук формули 1 включені їх трітєві і C^{14} ізотопи.

In vitro активність сполук формули 1 у інгібуванні РДК/ВЕФР рецептору може бути визначена наступним чином.

Здатність сполук представленого винаходу інгібувати пірозинкіназу може бути виміряна використовуючи рекомбінантний ензим у дослідженнях по вимірюванню здатності сполук інгібувати фосфорилування субстрату екзогену, полі-CluTyr (ПГТ, Sigma™, 4:1). Домен кінази рецептору людини РДК/ВЕФР (амінокислоти 805-1350) експресують в Sf9 клітинах комах, як глутатіон S-трансферази (GST)-конденсуючого протеїни, що використовуються в бациловірусній експресійній системі. Протеїн очищається з лізату цих клітин, використовуючи глутатіон агароза споріднені колонки. Дослідження ензиму проводили використовуючи 96-коміркову платівку, що містить ПГТ субстрат (0,625пг ПГТ на комірку). Сполуки, що піддавались тестуванню, розводили в диметилсульфоксиді (ДМСО) і потім додавали до ПГТ платівки, так що кінцева концентрація ДМСО в дослідженні складала 1,6% (в/в). Рекомбінантний пептид розводили фосфорилуючим буфером (50мМ Гепес, pH 7,3, 125мМ NaCl, 24мМ MgCl₂). Реакцію ініціювали додаванням АТР з кінцевою концентрацією 10μМ. Після збовтування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, реакційну суміш видаляли і платівки промивали промивним буфером (ЕБС-вмісним 0,1% Твін-20). Кількість фосфорильованого РГТ визначали шляхом інкубування ПХЗ-кон'югованого (ПХЗ є пероксидазою хрину звичайного) РY-54 антитіла (Transduction Labs), одержаного з ТМБ пероксидази (ТМБ є 3,3',5,5'-тетраметилбензидином) і реакційну суміш досліджували за допомогою BioRad™ Microplate лічильника при 450нМ. Інгібування ензиматичної активності кінази, сполуками що піддавались тестуванню, визначали, як зменшення поглинання, і по концентрації сполуки, що потрібна для 50% інгібування сигналу, що позначали, як IC₅₀.

Для вимірювання здатності сполук інгібувати активність РДК пірозинкінази можна використати білок з повною довжиною, що присутній в клітинній оболонці, клітин свинячого аортального ендотелію (PAE) трансфікованих людськими РДК (Waltenberger et al., J Biol Chem 269 26988, 1994). Клітини поміщали на платівки і додавали до 96-комірок платівки в тому ж самому середовищі (Ham's F12), що містило 10% ЕБС (ембріональний бичачий сироватку). Клітини потім промивали і знову додавали збіднену сироватку, що містила 0,1% (в/в) сироватку бичачого альбуміну

(СБА), і витримували протягом 24 годин. Відразу відмірювали першу дозу сполуки, клітини підживлювали сироваткою із збідненим середовищем (без СБА). Тестуємі сполуки, розчиняли в ДМСО, розводили в середовищі (кінцева концентрація ДМСО 0,5% (в/в)). В кінці другої години інкубації, до середовища додавали ВЕФР₁₃₅ (50нг/мл кінцева) і інкубували протягом 8 хвилин. Клітини промивали і лізували в ХНТГ буфері (20мМ Хепес, pH 7,5, 150мМ NaCl, 0,2% Трптон™ X-100, 10% глицерол, 0,2мМ ФМСФ (фенілметилсульфонілфторид), 1пг/мл пепстатин, 1пг/мл леупептин, 1μг/мл апротонін, 2мМ пірофосфат натрію, 2мМ ортованадат натрію). Ступень фосфорилування РДК вимірювали використовуючи дослідження ELISA. До 96-коміркової платівки додавали 1μг на комірку козиного антикроплячого антитіла. Незв'язане антитіло вимивали з платівок і місця, що залишилися блокували буфером Суперблок (Pierce) спочатку додаючи анти-флк-1 C-20 антитіло (0,5пг на платівку, Санта Круз). Всі незв'язані антитіла вимивали з платівок додаючи клітинний лізат. Після 2 годин інкубування лізату з флк-1 антитілом, підраховували кількість РДК зв'язаного фосфотірозину шляхом розвитку HRP-кон'югованого РY-54 антитіла і ТМБ, як описано вище. Здатність сполук інгібувати на 50% ВЕФР-стимулювання реакції аутофосфорилування, відповідно до контрольного ВЕФР-стимульованого, позначали як IC₅₀.

Здатність сполук інгібувати мітогенез в ендотеліальних клітинах людини вимірювали по їх здатності інгібувати ³H-тімідин, що присутній в ЛЕПВ клітинах (людських ендотеліальних клітинах пупочних вен, Clonetics™). Це дослідження добре описано в літературі (Waltenberger J et al J Biol Chem 269 26988 1994, Cao Y et al J Biol Chem 271 3154, 1996). Коротко, 10⁴ клітин поміщали в колаген вмісні 24-коміркові платівки і дозволяли приєднатися. Клітини підживлювали сироватко-вільним середовищем і 24 години по тому обробляли різними концентраціями сполуки (одержували в ДМСО, кінцева концентрація в ДМСО в дослідженнях складала 0,2% в/в), і 2-30нг/мл ВЕФР₁₆₅. Протягом 3 години після обробки сполукою, клітини пульсували ³H-тімідином (NEN, 1μCi на комірку). Середовище видаляли і клітини інтенсивно промивали охолодженим збалансованим соповим розчином Ханка, і потім 2 рази охолодженою трихлороцтовою кислотою (10% в/в). Клітини лізували додаючи 0,2мл 0,1 N NaOH, і лізат поміщали в сцинтиляційні пляшечки. Комірочки потім промивали 0,2мл 0,1 N HCl, і цей промитий розчин переносили до пляшечок. Ступень зв'язування ³H-тімідину вимірювали шляхом підрахунку кількості сцинтиляцій. Здатність сполук на 50% інгібувати зв'язування, відносно до контрольного (ВЕФР обробленого тільки ДМСО) позначали як IC₅₀.

Активність сполук формули 1, *in vivo*, може бути визначена по ступеню інгібування росту пухлини сполуками, що піддаються тестуванню, порівняно з контрольними. Ефективність інгібування росту пухлини різноманітними сполуками вимірювали згідно до методів описаних Corbett T H, et al "Tumor induction Relationships in

Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", *Cancer Res* 35, 2434-2439 (1975) та Corbett, T. H. et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", *Cancer Chemother Rep (Part 2)*, 5, 169-186 (1975), з незначними модифікаціями Виникнення пухлини ініціювали шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^6 паго фазної культури пухлинних клітин суспендованих в 0,1-0,2мл ЕБС Після проходження часу достатнього для того, щоб пухлина стала відчутною на дотик (5-6мм в діаметрі), тварин, що досліджували (атимічні миші) обробляли активною сполукою (у вигляді розчину в придатному розчиннику, наприклад, воді або 5% Gelucise™ 44/14 в ЕБС шляхом внутрішньобрюшинного (вб) або орального (ор) введення один або двічі на день протягом 5-10 наступних днів Відповідним чином вимірювали антипухлинний ефект, вимірюючи в міліметрах ширину двох діаметрів пухлини використовуючи кронциркуль Верн'є і об'єм пухлини (мм^3) розраховували використовуючи формулу $\text{Вага пухлини} = (\text{довжина} \times [\text{ширина}]^2) / 2$, згідно з методом Geran, R I, et al "Protocols for Screening Chemical Agents i Natural Products Against Animal Tumors i Other Biological Systems", Third Edition, *Cancer Chemother Rep*, 3, 1-104 (1972) Місце імплантації пухлини на боку забезпечує відтворюємий доза/відповідь ефект для різних хемотерапевтичних агентів і метод вимірювання (діаметр пухлини) є надійним методом для дослідження швидкостей росту пухлин

Призначення сполук представленого винаходу (далі "активної сполуки(и)") може бути здійснено будь яким способом, що дає можливість ввести сполуки до місця дії Ці способи включають оральні шляхи, дуоденальні шляхи, парентеральні ін'єкції (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньосудинні або вливання), місцеве і ректальне призначення

Кількість активної сполуки буде залежати від суб'єкту, який піддається лікуванню, серйозності захворювання або стану, шляху призначення і рішення лікаря, що лікує Однак, ефективна доза лежить в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100мг на кг ваги тіла в день, переважно приблизно від 1 до приблизно 35мг/кг/день, в одиничній або розподіленій дозах Для людини з вагою 70кг, ця кількість знаходиться в межах від приблизно 0,05 до приблизно 7г/день, переважно від приблизно 0,2 до приблизно 2,5г/день В деяких випадках, рівні доз нижче нижньої границі вищезгаданого діапазону може бути більш ніж адекватною, в той же час в інших випадках ще більші дози можуть бути використані без будь яких сторонніх небажаних ефектів, при умові, що такі більші дози спочатку розділяються на декілька менших доз для призначення протягом дня

Активна сполука може бути використовуватись індивідуально або може використовуватись в комбінації з одним або більшою кількістю інших антиракових речовин, наприклад, таких що вибирають з, наприклад, митотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину, алкілюючих агентів, наприклад, цис-платин, карбоплатин і циклофосфамід, анти-метаболітів, наприклад, 5-фторурацил, цитозин,

арабінозид і гідроксисечовина, або, наприклад, один з переважних анти-метаболітів описаний в Європейській заявці на патент №239362, такий як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамінова кислота, інгібітори фактору росту, інгібітори циклу клітин, інтеркаляційні антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеомицин, ферменти, наприклад, інтерферон, і антигормони, наприклад, антиестрогени, такі як Нолвадекс™ (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, такі як Касодекс™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропанілід) Таке комбінаційне лікування може бути досягнуто шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення індивідуальних лікувальних компонентів

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі придатної для орального призначення, у вигляді таблетки, капсули, пігулки, порошку, рецептури з пролонгованим вивільненням, розчину, суспензії, для парентеральної ін'єкції, у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого призначення, у вигляді мазі або крему або для ректального призначення, у вигляді супозиторію Фармацевтична композиція може бути у формі одиничної дози придатної для одиничного призначення визначеної дози Фармацевтична композиція буде включати звичайні фармацевтичні носії або ексципієнти і сполуку згідно з винаходом, в якості активного інгредієнту На додаток, вона може включати інші медичні і фармацевтичні агенти, носії, розчинники і таке інше

Приклади парентерально призначаємих форм включають розчини або суспензії активних сполук в стерильному водному розчині, наприклад, водні розчини пропіленгліколю або декстрози Такі дозовані форми при бажанні можуть бути придатно забуферені

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники Фармацевтичні композиції можуть, при бажанні, містити додаткові інгредієнти, такі як смакові добавки, зв'язуючі, ексципієнти і їм подібні Таким чином, таблетки для орального призначення містять різноманітні ексципієнти, такі як лимонна кислота, може бути використана з різноманітними дисінтеграторами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі комплекси силікатів і зв'язуючі агенти, такі як цукроза, желатин і акація На додаток, для таблетування часто використовуються змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк Тверді композиції подібного типу можуть також бити використані у м'яких або твердих желатинових капсулах Переважні матеріали, включають, лактозу або мопочний цукор і високомолекулярні поліетіленгліколи Коли для орального призначення бажані водні суспензії або елексири активної сполуки вони можуть бути об'єднані з різноманітними підсопложувачами або смаковими агентами, барвниками або забарвлюючими агентами і, при бажанні, емульсифікаторами або суспендуючими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінація

Способи одержання різноманітних фармацевтичних композицій з визначеною кількістю активної сполуки відомі, або будуть очевидні для середнього фахівця в цій галузі. Наприклад, дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15th Edition (1975).

Приклади і приготування приведені далі нижче розкривають і представляють сполуки представленого винаходу і способи одержання таких сполук. Зрозуміло, що рамки представленого винаходу ні в якому разі не обмежуються наступними прикладами і приготуваннями.

Приготування 1

Диметилкарбамоїлзотіоціанат

У трилтрову трьохгорлу колбу, що споряджена механічною мішалкою завантажували диметилкарбамілхлорид (250мл, 2,70моль) в безводному ацетонітрилі (1,5л) і нагрівали із зворотним холодильником. Потім обережно порціями протягом 1 години додавали тіоціанат калію (270г, 2,8моль, висушували при 160°C при низькому тиску 3 годин), так щоб реакційна суміш сильно кипіла після кожного додавання. Після завершення додавання, суміш нагрівали із зворотним холодильником ще протягом 1 години. Нагріваючий прилад прибирали і суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом 2,5 годин і потім залишали в холодильнику на ніч. Суміш фільтрували видаляючи небажані тверді речовини і фільтрат концентрували. До одержаного масла додавали ефір (1л) і твердий і густий матеріал відокремлювали. Фільтрат знову концентрували одержуючи бажаний матеріал у вигляді блідо-оранжевого масла (204г, 1,57моль, 58%) ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,90 (с, 3H), 2,98 (с, 3H) м.ч.

Натрію 2,2-диціано-1-(3,3-диметилуреїдо)етентіолат

До 1М розчину етоксиду натрію в етанолі (одержували обробляючи 110мл безводного етанолу 2,5г (0,11моль) натрію) додавали малонітрил (7,2г, 0,11моль) при 0°C. Додавали диметилкарбамоїлзотіоціанат (14,3г, 0,110моль), і одержану суміш залишали при кімнатній температурі на ніч. Суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищали з гексаном і концентрували під вакуумом одержуючи тверду речовину. Залишок розтирали з гексаном, відокремлювали за допомогою фільтрування і сушили під вакуумом одержуючи 20г (83%) натрію, 2,2-диціано-1-(3,3-диметилуреїдо)етентіолат у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 2,78 (с, 6H) м.ч., ¹³C ЯМР (100МГц, DMSO-d₆) δ 189,9, 154,3, 121,4, 118,7, 57,9, 36,5 м.ч.

3-(4-Ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовина

Суміш натрію, 2,2-диціано-1-(3,3-диметилуреїдо)етентіолату (5,0г, 23ммоль), сірку (0,734г, 23ммоль) і 46мл метанолу перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розводили водою і одержану суміш двічі екстрагували етилацетатом. Водний шар підкислювали 1М HCl (вод) і екстрагували в етилацетат. Органічний

шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Твердий залишок збирали і сушили під вакуумом одержуючи 2,0г (40%) 3-(4-ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовини у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 2,97 (с, 6H) м.ч., MS (APCI, m/z) 227 [M-H]⁺.

Основна методика алкилювання 3-(4-ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовини

До суміші 3-(4-ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовини (0,20г, 0,88ммоль), підходячий алкілхлорид, алкілбромід або алкіліодид (0,90ммоль) і ТГФ або ДМФА додавали дізопропілетиламін (0,116г, 0,90ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Суміш розділяли між 1М водним розчином HCl і етилацетатом. Органічний шар видаляли і водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок фільтрували крізь тонкий шар силікагелю використовуючи в якості елюенту етилацетат-гексан (1:1) одержуючи алкілований продукт.

3-(4-Ціано-3-гексилсульфанілізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовина

Слідуючи вищеописаній загальній методиці в якості алкіліодиду використовували йодгексан (0,19г, 0,90ммоль) одержуючи 0,14г (51%) 3-(4-ціано-3-гексилсульфанілізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовину у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ацетон-d₆) δ 9,82 (шс, 1H), 3,20 (т, 2H, J=7,2Гц), 3,11 (с, 6H), 1,71 (п, 2H, J=7,2Гц), 1,43 (м, 2H), 1,31 (м, 4H), 0,88 (т, 3H, J=6,0Гц) м.ч., MS (APCI, m/z) 313 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 1

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-

гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід

Суміш 3-(4-ціано-3-гексилсульфанілізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовини (0,09г, 0,29ммоль) і концентровану сірчану кислоту (0,18мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш розводили холодною водою, три рази екстрагували в етилацетат. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи 0,076г (78%)

5-(3,3-диметилуреїдо)-3-гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксаміду у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, ацетон-d₆) δ 7,08 (шс, 2H), 3,20 (т, 2H, J=7,2Гц), 3,02 (с, 6H), 1,63 (п, 2H, J=7,2Гц), 1,35 (м, 2H), 1,23 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=6-9Гц) м.ч., MS (APCI, m/z) 331 [M+H]⁺.

ПРИГОТУВАННЯ 2

Натрію, 2,2-диціано-1-етоксикарбоніламіноетентіолат

Металічний натрій (1,01г, 44ммоль) розчиняли в 40мл етанолу при кімнатній температурі. Одержаний розчин охолоджували на льодяній бані і додавали малонітрил (2,91г, 44ммоль). Льодяну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після охолодження до 0°C, додавали етоксикарбонілізотіоціанат (5,77г, 44ммоль) і суміш залишали при кімнатній температурі на ніч. Суміш концентрували під вакуумом, і затвердівший за-

лишок знов розчиняли в гексані і концентрували під вакуумом. Одержану жовту тверду речовину збирали і сушили під вакуумом, одержуючи 10,74г (100%) натрію, 2,2-диціано-1-етоксикарбоніламіно-етентіолату у вигляді світло-жовтої твердої речовини, що містила 0,5 мольних еквівалентів етанолу, як показав ^1H ЯМР спектроскопія ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4,36 (т, 0,5 Н, $J=5,0\text{Гц}$ (EtOH)), 4,03 (к, 2Н, $J=7,1\text{Гц}$), 3,43 (дк, 1Н, $J=5,0$, 6,7Гц (EtOH)), 1,26 (т, 3Н, $J=7,3\text{Гц}$), 1,06 (т, 1,5Н, $J=7,0\text{Гц}$ (EtOH)) м ч, МС (APCI, m/z) 197 [M-Na]

Натрію 4-ціано-5-етоксикарбоніламіноізотіазол-3-тіопат Суміш натрію, 2,2-диціано-1-етоксикарбоніламіноетентіолату (3,3г, 15ммоль), сірку (0,48г, 15ммоль) і метанол (30мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 24 годин. Суміш фільтрували і концентрували під вакуумом і гумоподібний залишок двічі розтирали з 10 л ефір-етилацетат одержуючи 2,6г (69%) натрію, 4-ціано-5-етоксикарбоніламіноізотіазол-3-тіопату у вигляді жовтої твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 3,99 (к, 2Н, $J=6,8\text{Гц}$), 1,16 (т, 3Н, $J=7,2\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 228 [M-Na]

(4-Ціано-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти етиловий естер Суміш натрію, 4-ціано-5-етоксикарбоніламіноізотіазол-3-тіопату (5,0г, 20ммоль), 1-йодпентану (4,0г, 20ммоль) і тетрагідрофурану (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім концентрували під вакуумом. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водний шар три рази екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок фільтрували крізь шар силікагелю використовуючи в якості елюенту 1:1 етилацетат-гексан. Фільтрат концентрували і залишок перекристалізували з холодного водного розчину метанолу, одержуючи 2,5г (42%) (4-ціано-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти етиловий естер у вигляді безбарвної твердої речовини. Додаткову порцію 0,5г (8,4%) одержували концентруванням маточного розчину і очищали за допомогою радіальної хроматографії (платівка 4мм, 4 л гексан-етилацетат) ^1H ЯМР (400МГц, ацетон- d_6) δ 11,1 (шс, 1Н), 4,32 (к, 2Н, $J=7,2\text{Гц}$), 3,21 (т, 2Н, $J=7,2\text{Гц}$), 1,73 (п, 2Н, $J=6,8\text{Гц}$), 1,44-1,28 (м, 7Н), 0,90 (т, 3Н, $J=7,6\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 312 [M+Na]

5-Аміно-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід

Суміш (4-ціано-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти етилового естеру (2,7г, 9,0ммоль) і концентрованої сірчаної кислоти (5мл) нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Після охолодження при кімнатній температурі, суміш розводили холодною водою, три рази екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 2,2г (100%) 5-аміно-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксаміду, у вигляді жовтого масла ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ

3,26 (т, 2Н, $J=7,2\text{Гц}$), 1,71 (м, 2Н), 1,43-1,19 (м, 4Н), 0,88 (т, 3Н, $J=6,8\text{Гц}$) м ч

(4-Карбамоіл-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти феноловий естер До розчину 5-аміно-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксаміду (2,2г, 9,0ммоль) в 36мл тетрагідрофурану додавали піридин (0,90г, 11ммоль) і фенолхлорформіат (1,7г, 11ммоль). Після перемішування протягом 3 годин, ще додавали піридин (0,15г, 1,9ммоль) і фенолхлорформіат (0,29г, 1,9ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом, розводили водою і екстрагували 2х CH_2Cl_2 , 1х етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок розтирали протягом 12 годин з сумішшю ефір-гексан і одержану тверду речовину збирали і сушили під вакуумом, одержуючи 2,6г (79%) (4-карбамоіл-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти фенолового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,41 (т, 2Н, $J=7,3\text{Гц}$), 7,29-7,20 (м, 3Н), 3,31 (т, 2Н, $J=7,3\text{Гц}$), 1,72 (м, 2Н), 1,50-1,30 (м, 4Н), 0,90 (т, 3Н, $J=7,1\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 366 [M+H]⁺

ПРИКЛАД 2

3-Пентилсульфаніл-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

До суміші (4-карбамоіл-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти фенолового естеру (0,10г, 0,27ммоль) і 1мл тетрагідрофурану додавали N-3-амінопропілпіролідин (0,175г, 1,4ммоль). Після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі, суміш виливали в 1М NaOH, двічі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою радіальної хроматографії (платівка 2мм, 3% етанол- CH_2Cl_2 -30% етанол- CH_2Cl_2 містить 0,5% NH_4OH), наступним концентруванням і розтиранням залишку з сумішшю ефір-гексан одержували 0,076г (78%) 3-пентилсульфаніл-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксаміду у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,57 (шс, 1Н), 7,06 (шс, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 3,26 (м, 2Н), 2,53 (т, 2Н, $J=6,8\text{Гц}$), 2,47 (м, 4Н), 1,73 (м, 8Н), 1,4-1,2 (м, 4Н), 0,88 (т, 3Н, $J=7,2\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 400 [M+H]⁺

ПРИГОТУВАННЯ 3

3-(4-іано-3-гідроксиізотіазол-5-іл)-1,1-диметилсечовина (натрієва сіль)

Розчин 3-(2,2-диціано-1-меркаптовініл)-1,1-диметилсечовини (натрієва сіль) (30г, 137ммоль) у воді (300мл) обробляли при кімнатній температурі перексидом водню (14мл 10М розчин). Реакційну суміш нагрівали і тверду густу речовину, що утворилася очищали виливаючи у воду (100мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 15 хвилин, до повного розчинення і потім охолоджували при кімнатній температурі. Після стояння 1 годину при кімнатній температурі, суміш концентрували до постійної ваги (35г, >100% внаслідок вмісту води) і зразу ж викорис-

товували на наступній стадії

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-гідроксизотіазол-4-карбоксамід

Тверду речовину одержану на попередній стадії (35г) додавали до концентрованої сірчаної кислоти (150мл) і потім воду (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищали з льодом (500г) і перемішували 2 годин. Суміш фільтрували і крізь залишок протягом ночі просмоктували повтрян. Тверду речовину розтирали у ступці пестиком і витримували при високому вакуумі до постійної ваги (21,7г, 94,2ммоль, 69% після двох стадій)

ПРИКЛАД 3

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-гептилоксизотіазол-4-карбоксамід

Суспензію 5-(3,3-диметилуреїдо)-3-гідроксизотіазол-4-карбоксаміду (200мг, 0,87ммоль) в ДМФА (5мл) обробляли KOtBu (107мг, 0,96ммоль) при кімнатній температурі, що приводило до повного розчиння. Потім додавали 1-йодгептан (1мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного зникнення вихідних компонентів, наявність яких контролювали за допомогою ТШХ, використовуючи в якості елюенту суміш гексан/етилацетат/метанол/оцтова кислота (48/48/2/2). Реакційну суміш потім концентрували на роторному випаровувачі під високим вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті і метанолі, і потім очищали за допомогою радіальної хроматографії (2мм платівка) використовуючи той же самий елюент, що і при ТШХ, одержуючи два компоненти. Більш полярний продукт ідентифікували як N-алкілований адукт (102мг, 0,311ммоль, 36%) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 0,86 (т, J=6,7Гц, 3H), 1,25-1,31 (м, 8H), 1,64-1,70 (м, 2H), 3,07 (с, 6H), 3,68 (т, J=7,2Гц, 2H), 5,40 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 12,1 (с, 1H) м.ч., ^{13}C ЯМР (101МГц, CDCl_3) δ 13,94, 22,45, 26,48, 28,74, 29,52, 31,52, 36,11, 42,54, 166,99 м.ч., МС (APCI, m/z) 329 [M+H] $^+$. Менш полярний продукт O-алкілований адукт (134мг, 0,408ммоль, 48%) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 0,88 (т, J=6,8Гц, 3H), 1,24-1,50 (м, 8H), 1,75-1,88 (м, 2H), 3,07 (с, 6H), 4,43 (т, J=6,7Гц, 2H), 5,42 (с, 1H), 7,25 (с, 1H) спостерігається накладення піку CDCl_3 , 11,6 (с, 1H) м.ч., ^{13}C ЯМР (101МГц, CDCl_3) δ 13,94, 22,45, 25,88, 28,83, 31,60, 36,11, 68,69, 97,69, 154,15, 162,27, 166,20, 169,45 м.ч., МС (APCI, m/z) 329 [M+H] $^+$.

ПРИГОТУВАННЯ 4

2-Ціанотіоацетамідної кислоти 4-метоксибензилловий естер

До розчину гідроксиду натрію (13г, 0,32ммоль) в 750мл 1:1 етанол-вода при 0°C додавали 4-метоксибензилмеркаптан (50г, 0,324ммоль) і малонотрип (21г, 0,324ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при 0°C, суміш розводили 500мл насиченого водного розчину NH_4Cl , розводили 4л води і фільтрували. Тверді речовини промивали ефіром і фільтрат розводили еквівалентним об'ємом гексану і фільтрували. Об'єднані тверді речовини сушили під вакуумом, одержуючи 43г (60%) 2-ціано-тіоацетамідної кислоти 4-метоксибензильового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ

7,22 (д, 2H, J=7,6Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,8Гц), 4,74 (шс, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 3H) м.ч., МС (APCI, m/z) 221 [M+H] $^+$.

2-Ціано-3-меркапто-3-

феноксикарбоніламінотіоацетамідної кислоти 4-метокси-бензильовий естер

До розчину 2-ціанотіоацетамідної кислоти 4-метоксибензильового естеру (42г, 0,19ммоль) в 191мл етилацетату при 0°C додавали феноксикарбонілізотіоціанат (34г, 0,19ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 24 годин. Суміш розводили ефіром і фільтрували. Тверду речовину промивали ефіром, збирали і сушили під вакуумом, одержуючи 56г (73%) 2-ціано-3-меркапто-3-феноксикарбоніламінотіоакрілімідної кислоти 4-метоксибензильового естеру у вигляді жовтої твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 12,81 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,28-6,99 (м, 7H), 6,69 (д, 2H, J=8,8Гц), 4,17 (с, 2H), 3,64 (с, 3H) м.ч., МС (APCI, m/z) 400 [M+H] $^+$.

[4-Ціано-3-(4-метокси-бензилсульфаніл)-ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти феніловий естер

До суміші 2-ціано-3-меркапто-3-феноксикарбоніламінотіоакрілімідної кислоти 4-метоксибензильового естеру (11г, 28ммоль) і етилацетату (250мл) додавали при 0°C піридин (4,4г, 55ммоль). Протягом 1 години по краплям додавали розчин йоду (7,0г, 28ммоль) в 350мл етилацетату. Одержану суспензію перемішували протягом 1 години, обробляли 200мл 1М HCl і фільтрували, одержуючи 7,0г (64%) [4-ціано-3-(4-метокси-бензилсульфаніл)-ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини. Фільтрат екстрагували 1л етилацетату і органічну фазу промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи ще 2,8г (26%) [4-ціано-3-(4-метоксибензилсульфаніл)-ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенілового естеру ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 11,95 (с, 1H), 7,35 (т, 2H, J=8,4Гц), 7,20 (м, 3H), 7,13 (д, 2H, J=8,0Гц), 6,78 (т, 2H, J=8,6Гц), 4,34 (с, 2H), 3,73 (с, 3H) м.ч., МС (APCI, m/z) 398 [M+H] $^+$.

(4-Ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти феніловий естер

До суміші [4-ціано-3-(4-метоксибензилсульфаніл)-ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенілового естеру (1,0г, 2,5ммоль), трифтороцтової кислоти (26мл) і анізопу (2,7г, 25ммоль) при 0°C додавали ацетат ртуті (0,80г, 2,5ммоль). Суміш залишали при кімнатній температурі на ніч. Потім концентрували під вакуумом, суміш розводили 100мл води і 100мл етилацетату. Повільно барботували сульфід водню до повного випадіння осаду солі ртуті. Суміш розводили насиченим водним розчином хлориду натрію, екстрагували 3x200мл етилацетату, і об'єднані органічні шари фільтрували крізь целл, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 0,70г (100%) (4-ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, ацетон- d_6) δ 7,47 (т, 2H, J=7,6Гц), 7,35-7,30 (м, 3H) м.ч., МС

(APCI, m/z) 276 [M-H]

(4-Карбамоіл-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбаминової кислоти фенолового естеру
Суміш (4-ціано-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбаминової кислоти фенолового естеру (0,70г, 2,5ммоль), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ) (один кристал) і концентровану сірчану кислоту (3мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш розводили холодною водою, екстрагували 3х етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в 10мл етанолу при 0°C і обробляли 0,096г (2,5ммоль) NaBH_4 . Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш підкислювали 1М HCl , екстрагували в етилацетат, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 0,60г (81%) (4-карбамоіл-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбаминової кислоти фенолового естеру у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, ацетон- d_6) δ 13,0 (с, 1H), 11,0-10,9 (шс, 1H), 10,3 (с, 1H), 7,47 (т, 2H, J=8,8Гц), 7,37 - 7,30 (м, 4H) м.ч., МС (APCI, m/z) 296 [M+H]⁺

ПРИКЛАД 4

5-[3-(3-Хлор-4-фтор-бензил)уреїдо]-3-(4-метил-бензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід
До суміші (4-карбамоіл-3-меркаптоізотіазол-5-іл)карбаминової кислоти фенолового естеру (0,075г, 0,25ммоль) в 0,5мл ДМФА додавали 4-метилбензилхлорид (0,036г, 0,25ммоль), потім N,N-диізопропілетиламін (0,033г, 0,25ммоль). Після перемішування протягом 18 годин при кімнатній температурі, додавали тетрагідрофуран (1мл), потім 3-хлор-4-фторбензиламін (0,081г, 0,51ммоль). Після перемішування протягом 24 годин при 45°C, суміш розводили 1М HCl , екстрагували 3х етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою радіальної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту етилацетат-гексан, одержуючи 26мг 5-[3-(3-хлор-4-фтор-бензил)уреїдо]-3-(4-метил-бензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксаміду у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 4,9 хвилини. ^1H ЯМР (400МГц, ацетон- d_6) δ 7,95 (шс, 1H), 7,54 (дд, 1H, J=2, 7,2Гц), 7,39 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 3H), 7,11 (д, 2H, J=8,0Гц), 7,01 (шс, 2H), 4,48 (м, 4H), 2,28 (с, 3H) м.ч., МС (APCI, m/z) 465 [M+H]⁺

ПРИГОТУВАННЯ 5

2-Ціаноацетамідної кислоти бензиловий естер

До розчину ефіру насиченого HCl (4,00л, 1М, 4,00ммоль) додавали нагрітий (рідкий) малонітрил (252мл, 4,00ммоль). Після розчинення, розчин охолоджували до 10°C. Потім додавали бензиловий спирт (414мл, 4,00ммоль) і суміш перемішували при 10°C протягом 0,5 години. Колбу з реакційною сумішшю поміщали у холодильник і залишали стояти при 5°C на 4 дні. Одержану тверду речовину фільтрували холодною, промивали холодним ефіром (1,5л) і сушили під вакуумом (40мм Hg) протягом 1 години одержуючи 545г (2,59ммоль, 65%) адукту Пінера, у вигляді білої

твердої речовини. Нейтралізацію цієї HCl солі проводили як описано далі. Одержували розчин карбонату калію (359г, 2,59ммоль) у воді (700мл) і охолоджували до 5°C. Розчин виливали у воронку для розділення разом з ефіром (2л) і ТГФ (500мл). Далі воронку для розділення поміщали на льодяну баню до температури екстрактанту 5°C. Потім до воронки для розділення додавали адукт Пінера (545г, 2,59ммоль) і воронку інтенсивно збовтували протягом 5 хвилин. Водний шар відкидали і органічний шар збирали в подальшому відфільтровуючи суспендовані частки. Органічний шар знову поміщали у воронку для розділення, збовтували з насиченим водним розчином хлориду натрію і дозволяли повне віртуальне виділення шару насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічний шар концентрували на роторному випаровувачі і нестабільний продукт (327г, 1,88ммоль, 73%) миттєво використовували на наступній стадії.

Феноксикарбонілізотіоціанат

Суспензію KSCN (80г, 823ммоль, з свіжою заздалегідь відкритої пляшки) в етилацетаті (2л, сухому) інтенсивно перемішували протягом ночі в атмосфері азоту до утворення порошку KSCN . Суспензію тоді обробляли фенілхлорформіатом (100мл, 800ммоль), який додавали по краплям протягом 1 години. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім перемішували при 5°C протягом 8 годин. KCl , що утворився відфільтровували і розчинник видаляли на роторному випаровувачі не допускаючи нагрівання продукту вище кімнатної температури. Продукт розчиняли в ефірі (2л), додатковий осад, що утворився видаляли фільтруванням і відкидали, і ефірний розчин продукту знову концентрували при пониженому тиску не допускаючи нагрівання продукту вище кімнатної температури. Продукт розчиняли в гексані (2л), додатковий осад, що утворився видаляли фільтруванням і відкидали, і ефірний розчин продукту знову концентрували при пониженому тиску не допускаючи нагрівання продукту вище кімнатної температури. Одержаний таким чином високочистий продукт (101г, 564ммоль, 68%) міг зберігатися при -5°C протягом наступних декільком днів, або при кімнатній температурі протягом декількох годин, але звичайно його використовували швидко, в даному прикладі. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,21 (м, 2H), 7,21-7,31 (м, 1H), 7,31-7,45 (м, 2H) м.ч., ^{13}C ЯМР (101МГц, CDCl_3) δ 120,75, 126,77, 129,65, 150,48 м.ч., ІЧ (чіткі) 1190, 1232, 1491, 1590, 1751, 1960 cm^{-1}

2-Ціано-3-меркапто-3-

феноксикарбоніламіноакрілімідевої кислоти бензиловий естер

До перемішувомого 0°C розчину 2-ціаноацетамідної кислоти бензилового естеру (327г, 1,88ммоль) в ацетонітрилі (1л) додавали 0°C розчин феноксикарбонілізотіоціанату (353г, 1,97ммоль) в ацетонітрилі (1л). Реакційну суміш залишали нагріватись при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі. Суміш потім поміщали в холодильник і витримували при 5°C протягом 48 годин. Твердий продукт фільтрували, віджимали і промивали 20°C ацетонітрилом

(3x200мл) Потім крізь відносно стабільне тверде тіло при високому вакууму продували повітря одержуючи жовту тверду речовину (282г, 798ммоль, 42%) ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 5,39 (с, 2H), 7,11-7,19 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,36-7,46 (м, 7H), 10,23 (шс, 4H), 10,67 (с, 1H), 12,19 (шс, 1H) м ч, МС (APCI, m/z) 354 [M+H]⁺

(3-Бензилокси-4-ціаноізоіазол-5-іл)карбаїнової кислоти феніловий естер

До 0°C суспензії адуку, 2-ціано-3-меркапто-3-феноксикарбоніаминакрилімдіевої кислоти бензилового естеру (282г, 798ммоль) в ацетонітрилі (2л) додавали піридин (129мл, 1,60моль) Потім протягом 15 хвилин додавали розчин бром (41,1мл, 798ммоль) в ацетонітрилі (200мл) Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом ще 1 години і потім при кімнатній температурі протягом 2 години Суміш поміщали в холодильник і тримали при 5°C протягом ночі Твердий продукт фільтрували і промивали 0°C ефіром (1л), сушили на тому ж самому фільтрі продуваючи крізь тверду речовину повітря протягом 4 годин Тверду речовину додавали у воду (1л), інтенсивно перемішували протягом 1 години, фільтрували і сушили на тому ж самому фільтрі продуваючи крізь тверду речовину повітря протягом ночі одержуючи білу тверду речовину (320г чистого, при тому що міститься деяка кількість води), що використовували в такому вигляді на наступній стадії ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 5,35 (с, 2H), 7,25-7,45 (м, 10H), 13,20 (шс, 1H) м ч, МС (APCI, m/z) 350 [M-H]

(4-Карбаїнол-3-гідрокси-ізоіазол-5-іл)карбаїнової кислоти феніловий естер

Мокру тверду речовину, (3-бензилокси-4-ціаноізоіазол-5-іл)карбаїнової кислоти феніловий естер, (320г) повільно додавали до концентрованої сірчаної кислоти (650мл) протягом 1,5 годин Додавали додаткову порцію концентрованої сірчаної кислоти (100мл) і суміш перемішували наступні 3 години В'язкий розчин розводили повільно додаючи лід (2000г) з наступним інтенсивним перемішуванням протягом ще 2 годин Кислоту частково видаляли розділяючи суспензію на вісім частин, які поміщали у контейнери, що поміщали у центрифугу, центрифугували при 3000об/хв протягом 45 хвилин при 21°C Водний шар зливали, додавали чисту воду, залишок ресуспендували, і процес повторювали Після декількох циклів розведення/центрифування/повторного розведення, рН водного шару підвищувався до - 4 і тверду речовину збирали і сушили пропускаючи повітря крізь залишок на фільтрі протягом 2 днів Менш вологу тверду речовину розтирали, знову поміщали на фільтр, і знову пропускали повітря крізь тверду речовину протягом наступного дня Цей процес повторювали до одержання сухої твердої речовини жовто-коричневого кольору (234г, 105% після двох стадій, наявність незначних кількостей домішок суттєво не вплинуло на наступні стадії) ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 7,00 (шс, 1 H), 7,27-7,31 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 2H), 7,89 (с, 1 H), 8,06 (с, 1 H), 11,92 (с, 1H), МС (APCI, m/z) 184 [M-(H + PhOH)]

[4-Карбаїнол-3-(2,6-дифтор-4-

метилбензилокси)-ізоіазол-5-іл]карбаїнової кислоти феніловий естер

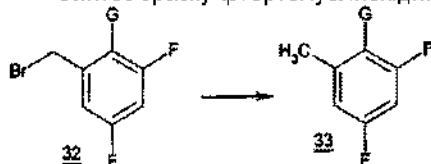
До суспензії (4-карбаїнол-3-гідроксиізоіазол-5-іл)карбаїнової кислоти фенілового естеру (1,77г, 6,23ммоль), трифенілофосфіну (1,99г, 7,59ммоль), о,о'-дифтор-п-метилбензилового спирту (1,00г, 6,32ммоль) в ТГФ (21мл) тріхи швидше, ніж по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (ДІАД, 1,49мл, 7,59ммоль) Реакційну суміш нагрівали і вона ставала прозорою Після перемішування протягом 15 хвилин, більшу частину ТГФ видаляли на роторному випаровувачі і неочищену суміш очищали на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш хлороформ/ацетон/оцтова кислота (98,5/0,75/0,75), одержуючи білу тверду речовину (802мг, 1,91ммоль, 30%)

Приклад 5

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}-ізоіазол-4-карбоксамід

До суспензії [4-карбаїнол-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-ізоіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру (125мг, 0,298ммоль) в ТГФ (1мл) додавали 1-(3-амінопропіл)-4-метилпіперазин (70мг, 0,45ммоль) Суміш збовтували при 50°C протягом ночі, охолоджували при кімнатній температурі і очищали за допомогою радіальної хроматографії використовуючи в якості елюенту суміш хлороформ/метанол/ концентрований гідроксид амонію (50/5/1) одержуючи білу тверду речовину (121мг, 0,251ммоль, 84%) ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,72 (т, J=5,81Гц, 2H), 2,20-2,85 (м, 10H), 2,28 (с, 3H перекривається мультиплетом 2,20-2,85), 2,35 (с, 3H перекривається мультиплетом 2,20-2,85), 3,39 (т, J=5,4Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 5,74 (шс, 1H), 6,74 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,58 (шс, 1H), 11,01 (шс, 1H) м ч, МС (APCI, m/z) 483 [M+H]

Синтез зразку фтортолуолпохідних



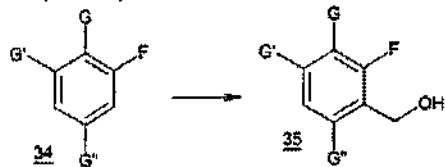
1,3-Дифтор-5-метилбензол (G = H)

Суміш 1-бромметил-3,5-дифторбензолу (75г, 0,362моль), Pd/C (5%, 5г), і ацетатнатрію (208г, 2,54моль) в ефірі (300мл) обробляли воднем (50psi) в апараті Парра протягом 2 днів Суміш фільтрували крізь целіт і органічний розчин три рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію Водні шари промивали ефіром і об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували, і частково концентрували випаровуванням використовуючи баню з холодною водою Одержували легкий продукт у вигляді суміші з ефіром у співвідношенні (~3 2, ефір продукт, г г) розрахунок ґрунтувався на ^1H ЯМР інтеграції, визначаючи фактичний вихід (45,5г, 0,355моль, 98%) продукту шляхом розрахунку реагентів потрібних для наступної реакції ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 2,25 (с, 3H), 6,51-6,56 (м, 1H), 6,58-6,80 (м, 2H) м ч

1,2,5-Трифтор-3-метилбензол (G = F)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-бромметил-2,3,5-трифторбензолу використовуючи методику подібну до тієї, що приведена для 3,5-дифтортолуолу, вище ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ м ч, МС (APCI, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$

Синтез зразку бензипових спиртів для перетворення у R^3



(2,6-Дифтор-4-метилфеніл)метанол ($\text{G} = \text{H}$, $\text{G}' = \text{Me}$, $\text{G}'' = \text{F}$)

Розчин 1,3-дифтор-5-метилбензолу (45,5г, 0,355моль, змішували з маленьким об'ємом ефіру) в сухому ТГФ (1,77л) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту і по краплям додавали H-BuLi (142мл, 2,5М розчин в гексані, 0,355моль). Розчин перемішували ще 25 хвилин і потім обробляли ДМФА (27,5мл, 0,355моль). Після перемішування протягом 45 хвилин, розчин обробляли оцтовою кислотою (40,6мл, 0,71моль) і колбу прибирали з -78°C бані. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім послідовно обробляли водою (300мл) і MeOH (300мл). Потім порціями додавали NaBH_4 (26,8г, 0,71моль) після чого перемішували суміш протягом 1 години. Колбу охолоджували на льодяній бані і суміш обробляли 6 N HCl до $\text{pH} = 5$. Суміш концентрували на роторному випаровувачі до видалення ТГФ і MeOH і продукт екстрагували ефіром і промивали декілька разів малими об'ємами води і один раз насиченим водним розчином хлориду натрію. Ефірний шар сушили (MgSO_4), фільтрували, і концентрували одержуючи масло (45г, 0,285моль, 80%), що тверділо при охолодженні. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,75 (т, $\text{J}=6,5\text{Гц}$, 1H), 2,32 (с, 3H), 4,72 (д, $\text{J}=6,4\text{Гц}$, 2H), 6,69 (д, $\text{J}=7,9\text{Гц}$, 2H) м ч.

(2,3,6-Трифтор-4-метилфеніл)метанол ($\text{G} = \text{F}$, $\text{G}' = \text{Me}$, $\text{G}'' = \text{F}$)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,2,5-трифтор-3-метилбензолу використовуючи методику подібну до тієї, що приведена для (2,6-дифтор-4-метилфеніл)метанолу, вище ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,87 (шс, 1H), 2,28 (д, $\text{J}=1,9\text{Гц}$, 3H), 4,74 (с, 2H), 6,68-6,72 (м, 1H) м ч.

(4-Бром-2,6-дифторфеніл)метанол ($\text{G} = \text{H}$, $\text{G}' = \text{Br}$, $\text{G}'' = \text{F}$)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-бром-3,5-дифторбензолу використовуючи методику подібну до тієї, що приведена для (2,6-дифтор-4-метилфеніл)метанолу, вище, з наступним виключенням замість n-BuLi використовували дізопропіламідлітій (ДАЛ) і час депротонування складав 45 хвилин. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,91 (т, $\text{J}=6,5\text{Гц}$, 1H), 4,71 (д, $\text{J}=6,4\text{Гц}$, 2H), 7,06-7,12 (м, 2H) м ч.

(4-Бром-2,3,6-трифторфеніл)метанол ($\text{G} = \text{F}$, $\text{G}' = \text{Br}$, $\text{G}'' = \text{F}$)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-бром-2,3,5-трифторбензолу використовуючи методику подібну до тієї, що приведена для (2,6-

дифтор-4-метилфеніл)метанолу, вище, з наступним виключенням замість n-BuLi використовували дізопропіламідлітій (ДАЛ) і час депротонування складав 45 хвилин. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,89 (т, $\text{J}=6,5\text{Гц}$, 1H), 4,75 (д, $\text{J}=6,4\text{Гц}$, 2H), 7,11-7,15 (м, 1H) м ч.

(3-Хлор-2,6-дифторфеніл)метанол ($\text{G} = \text{Cl}$, $\text{G}' = \text{H}$, $\text{G}'' = \text{F}$)

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-хлор-2,4-дифторбензолу використовуючи методику подібну до тієї, що приведена для (2,6-дифтор-4-метилфеніл)метанолу, вище ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,90 (т, $\text{J}=6,4\text{Гц}$, 1H), 4,78 (д, $\text{J}=6,4\text{Гц}$, 2H), 6,87 (дод дт, $\text{J}=1,8, 8,9\text{Гц}$, 1H), 7,32 (дод дт, $\text{J}=5,8, 2,8\text{Гц}$, 1H) м ч.

(2-Фтор-4,6-диметилфеніл)метанол ($\text{G} = \text{H}$, $\text{G}' = \text{Me}$, $\text{G}'' = \text{Me}$)

Розчин N,N,N',N' -тетраметилетилендіамін (13,4мл, 88,6ммоль) в ТГФ (115мл) охолоджували до -78°C і обробляли втор- BuLi (88,2мл 1,3М розчин в циклогексані, 88,6ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували протягом 20 хвилин при -78°C і потім обробляли розчином 1-фтор-3,5-диметилбензолу (10,0г, 80,5ммоль) в ТГФ (56мл). Суміш перемішували протягом 1 години при -78°C і потім обробляли розчином ДМФА (6,86мл, 88,6ммоль) в ТГФ (26мл). Краснувато-коричневу суміш перемішували 1 годину, і потім обробляли HOAc (10мл) і водою (200мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури, екстрагували ефіром (500мл) і водний шар екстрагували ефіром (2x300мл). Об'єднані органічні екстракти об'єднували і послідовно промивали 0,2М HCl (2x200мл), водою (500мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (300мл). Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували одержуючи альдегід, у вигляді прозорого масла (11,9г, 78,2ммоль, 97%). Альдегід розчиняли в ТГФ (100мл), MeOH (100мл) і воді (100мл) і обробляли NaBH_4 (2,96г, 78,2ммоль) додаючи його порціями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім концентрували при пониженому тиску видалюючи ТГФ і MeOH . Шар водного розчину, що залишився двічі екстрагували ефіром (600мл і 200мл) і об'єднані органічні шари послідовно промивали 0,1М HCl (300мл), водою (300мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (300мл). Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували одержуючи масло (10,8г, 70,4ммоль, 90%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 2,28 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 4,70 (с, 2H), 6,71 (д, $\text{J}=10,6\text{Гц}$, 1H), 6,79 (с, 1H) м ч.

(2-Фтор-4-метилфеніл)метанол ($\text{G} = \text{H}$, $\text{G}' = \text{Me}$, $\text{G}'' = \text{H}$)

Розчин 4-бром-3-фтортолуолу (12,2г, 64,7ммоль) в ТГФ (170мл) охолоджували до -78°C і порціями додавали H-BuLi (25,9мл, 2,5М розчин в гексані, 65ммоль). Після перемішування протягом 1 години, розчин обробляли N,N -диметилформамідом (ДМФА) (5,5мл, 71ммоль) і перемішували 30 хвилин після чого додавали оцтову кислоту (12мл). Колбу прибирали з охолоджувальної бані і залишали нагріватися до кімнатної температури. Потім додавали воду і продукт екстрагували ефіром. Органічний шар послідовно промивали розведеною HCl і насиче-

ним водним розчином хлориду натрію і потім сушили (MgSO_4) і концентрували. Процедуру повторювали (використовуючи 11,8г 4-бром-3-фтортолуолу) і об'єднаний матеріал піддавали наступному відновленню. Альдегід (17,6г, 127ммоль) розчиняли в ТГФ (165мл), MeOH (165мл) і воді (165мл). Потім порціями протягом декількох хвилин додавали NaBH_4 (5,3г, 140ммоль) (кипіння, екзотермічна) і перемішували вміст колби протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили великою кількістю ефіру і гасили обробляючи розведеною HCl . Шари розділяли і органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували одержуючи продукт у вигляді масла (17,0г, 121ммоль, 95%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 2,33 (с, 3H), 4,69 (с, 2H), 6,86 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H) м ч

(4-Хлор-2,5-дифторфеніл)метанол

До суміші 4-хлор-2,5-дифторбензойної кислоти (15г, 78ммоль), тетрагідрофурану (ТГФ) (75мл) і триметилборату (26мл, 230ммоль) додавали борметилсульфідний комплекс (86мл, 86ммоль, 10М розчин в DMCO) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Для завершення протікання реакції ще додавали борметилсульфідний комплекс (2,47мл, 24,7ммоль). Суміш виливали в 1М водний розчин NaOH , екстрагували 3х ефіром, і об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Розтирали твердий залишок з сумішшю ефір-гексан одержували 14г (4-хлор-2,5-дифторфеніл)метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,26 (дд, 1H, $J=6, 8,8$ Гц), 7,11 (дд, 1H, $J=6, 9,2$ Гц), 4,71 (д, 2H, $J=6,0$ Гц), 1,80 (т, 1H, $J=6,0$ Гц) м ч

трет-Бутил-(2,3-дифторбензилокси)диметилсилан

До розчину (2,3-дифторфеніл)метанолу (5,0г, 35ммоль), імідазолу (4,9г, 72ммоль) і ДМФА (40мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (5,4г, 36ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин, суміш розділяли між 400мл ефіру і 100мл води. Органічний шар двічі промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 6,8г трет-бутил(2,3-дифторбензилокси)диметилсилану, у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,22 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,12 (с, 6H) м ч

трет-Бутил(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)диметилсилан

До розчину ТМЕДА (3,9мл, 3,0г, 26ммоль) в ТГФ (33мл) при -78°C додавали втор-бутилітій (20мл, 1,3М в гексані, 26ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин по краплям додавали розчин трет-бутил(2,3-дифторбензилокси)диметилсилану (6,0г, 23ммоль) в 17мл ТГФ. Після перемішування протягом 1 години, до розчину по краплям додавали розчин метилйодиду (8мл) в ТГФ (40мл) при -20°C . Після перемішування протягом 18 годин, суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , екстрагували 3х в ефір, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували

під вакуумом, одержуючи 6,6г трет-бутил(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)диметилсилан, у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,07 (дод т, 1H, $J=7,2$ Гц), 6,89 (дод т, 1H, $J=7,3$ Гц), 4,74 (с, 2H), 2,26 (д, 3H, $J=1,9$ Гц), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 6H) м ч

(2,3-Дифтор-4-метилфеніл)метанол

До розчину трет-бутил(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)диметилсилану (6,5г, 24ммоль) в ТГФ (24мл) додавали тетрабутиламонійфторид (24мл, 1М розчин в ТГФ, 24ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, суміш виливали у воду, підкислювали 1М водним розчином HCl , екстрагували 3х етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (10:1 до 2:1 гексан-етилацетат), одержуючи (2,3-дифтор-4-метилфеніл)метанол, у вигляді світло-жовтого масла

1-Бром-2,5-дифтор-4-метилбензол

Суміш 2,5-дифтортолуолу (25г, 0,20ммоль) і порошку заліза (11г, 0,2ммоль) охолоджували до -5°C . По краплям додавали бром, так щоб температура реакційної суміші не підіймалася вище 0°C . Після перемішування протягом 3 годин, суміш розводили ефіром, фільтрували і промивали розчин водним розчином тіосульфату натрію. Водний шар екстрагували ефіром, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Після перегонки при атмосферному тиску одержували 34г 1-бром-2,5-дифтор-4-метилбензолу, у вигляді безбарвного масла (Ткип 180°C). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,20 (дд, 1H, $J=6,0, 8,5$ Гц), 6,93 (м, 1H), 2,23 (с, 3H) м ч

(2,5-Дифтор-4-метилфеніл)метанол

Суміш 1-бром-2,5-дифтор-4-метилбензолу (3,3г, 16ммоль) і ефіру (75мл) охолоджували до -78°C , і по краплям додавали розчин н-бутилітійу в гексані (5,4мл, 2,5М, 13,5ммоль). Після перемішування протягом 1 години, додавали диметилформамід (1,1мл, 14ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Суміш обробляли 1М HCl і водою, нагрівали при кімнатній температурі і екстрагували 3х ефіром. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок розводили тетрагідрофураном (50мл) і суміш обробляли борпдридом натрію (0,50г, 13,5ммоль) і етанолом (2мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш обережно розводили з 0,5М водним розчином HCl , екстрагували 3х етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок перекристалізували з гексану одержували 1,24г (54%) (2,5-дифтор-4-метилфеніл)-метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,05 (дд, 1H, $J=6,0, 9,2$ Гц), 6,84 (дд, 1H, $J=6,4, 10$ Гц), 4,88 (д, 2H, $J=6,0$ Гц), 2,23 (с, 3H), 1,76 (т, 1H, $J=6,0$ Гц) м ч

(5-Хлор-2-фтор-4-метилфеніл)метанол

(5-Хлор-2-фтор-4-метилфеніл)метанол одержували за алогічною методикою що і (2,5-дифтор-4-метилфеніл)метанол використовуючи в якості вихідного матеріалу 2-хлор-5-фтортолуол

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,38 (д, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 6,92 (д, 1H, $J=10\text{Гц}$), 4,69 (с, 2H), 2,34 (с, 3H) м ч

4-Хлор-2,6-дифторбензальдегід

До розчину 3,5-дифтор-1-хлорбензолу (5,0г, 34ммоль) в тетрагідрофурані (70мл) при -78°C додавали розчину n -бутиллітію в гексані (12,1мл, 2,5М, 30ммоль) Після перемішування протягом 1 години, додавали диметилформамід (5,2мл, 67ммоль) і суміш перемішували протягом 1,5 годин Суміш нагрівали при кімнатній температурі, розводили ефіром і виливали в 150мл 0,5М водного розчину HCl Водний розчин екстрагували 3х в ефір, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 5,72г (96%) 4-хлор-2,6-дифторбензальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 10,27 (с, 1H), 7,04 (д, 2H, $J=7,9\text{Гц}$) м ч

(4-Хлор-2,6-дифторфеніл)метанол

До суміші 4-хлор-2,6-дифторбензальдегіду (5,7г, 32ммоль), тетрагідрофурану (150мл) і етанолу (20мл) додавали боргідрид натрію (1,2г, 32ммоль) при 0°C Суміш перемішували протягом 30 хвилин, нагрівали при кімнатній температурі, і для завершення протікання реакції додавали боргідрид натрію (0,40г, 11ммоль) (ТШХ) Суміш концентрували під вакуумом, розводили ефіром і обережно обробляли 1М водним розчином HCl Водний розчин екстрагували 3х ефіром, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували Залишок розтирали з пентаном одержуючи 4,8г (83%) (4-хлор-2,6-дифторфеніл)метанолу у вигляді безбарвної твердої речовини ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,04 (д, 2H, $J=7,1\text{Гц}$), 4,73 (с, 2H) м ч

Загальна методика одержання ізотіазолфенілкарбаматів

[4-Карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти феніловий естер

До суміші (4-карбамоіл-3-гідроксиізотіазол-5-іл)карбаїнової кислоти фенілового естеру (2,1г, 7,6ммоль), (2,5-дифтор-4-метилфеніл)метанолу (1,2г, 7,6ммоль), трифенілфосфіну (2,1г, 8,0ммоль) і тетрагідрофурану (19мл) додавали діетилазодикарбоксилат (1,3мл, 8,0ммоль) Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі, ще додавали (2,5-дифтор-4-метилфеніл)метанолу (0,24г, 1,5ммоль), трифенілфосфін (0,42г, 1,6ммоль) і діетилазодикарбоксилат (0,30мл, 1,8ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години Після концентрування під вакуумом, суміш очищали хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш ацетон-оцтова кислота-метилпенхлорид (0,5%, 0,5%, 99%), одержуючи, після розтирання з сумішшю ефір-гексан, 1,1г (35%) [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 4,8хв ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,40 (т, 2H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,27 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,20 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,17 (дд, 1H, $J=6,0$, $9,2\text{Гц}$), 7,00 (дд, 1H, $J=6,4$, 10Гц), 5,49 (с, 2H), 2,24 (с, 3H) м ч

[4-Карбамоіл-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кис-

лоти феніловий естер

Одержували вказану у заголовку сполуку як описано в Прикладі 3 використовуючи в якості вихідного матеріалу (2,3-дифтор-4-метилфеніл)метанол, одержуючи 1,7г (57%) [4-карбамоіл-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 4,8 хвилин ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 11,38 (с, 1H), 7,40 (т, 2H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,26 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,20 (д, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,14 (д, 1H), 7,11 (т, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,94 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 5,6 (д, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,31 (д, 3H, $J=1,7\text{Гц}$) м ч

[4-Карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти феніловий естер

Одержували вказану у заголовку сполуку як описано в Прикладі 3 використовуючи в якості вихідного матеріалу (2,5-дифтор-4-хлорфеніл)метанол, одержуючи 0,86г (26%) [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-хлорбензилокси)-ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 4,8 хвилин ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,36 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 5,51 (с, 2H) м ч

[4-Карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти феніловий естер

Одержували вказану у заголовку сполуку як описано в Прикладі 3 використовуючи в якості вихідного матеріалу (2,6-дифтор-4-хлорфеніл)метанол, одержуючи 0,86г (26%) [4-карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 4,5 хвилин ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , CD_3OD) δ 7,31 (т, 2H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,18 (т, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,10 (д, 2H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,92 (д, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 5,45 (с, 2H) м ч

Загальна методика одержання ізотіазолсечовин

Приклад 6

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Суміш [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенілового естеру (0,34г, 0,81ммоль), 4-піролідінобутиламін (0,12г, 0,81ммоль) і тетрагідрофуран (2,8мл) збовтували при $45-50^\circ\text{C}$ протягом 24 годин Суміш концентрували і очищали за допомогою радіальної хроматографії (4мм платівка, $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3-\text{NH}_4\text{OH}$ (10 89 1) до (15 84 1)), одержуючи 0,31г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини Матеріал розчиняли в 10мл 4:1 суміші метанол-хлороформ при -10°C і обробляли розчином метансульфонової кислоти (0,043мл в 0,5мл CH_3OH) Після перемішування протягом 5 хвилин, суміш концентрували під вакуумом, і залишок розтирали з сумішшю метанол-ефір, одержуючи 0,35г вказаної у заголовку сполуки (82%) у вигляді безбарвної твердої речовини ВЕРХ час утримання 3,3 хви-

лин ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) δ 6,74 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,6Гц), 6,63 (дд, 1H, $J=6,4$, 10,4Гц), 4,61 (с, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 4H), 2,98-2,81 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,95-1,93 (м, 4H), 1,83-1,80 (м, 2H), 1,6-1,5 (м, 2H), 1,4-1,3 (м, 2H) м ч, МС (APCI, m/z) 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 7

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 5-аміно-1-піперидин-1-ілпентан-2-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,3 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,18 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,05 (дд, 1H, $J=6,0$, 10Гц), 5,47 (с, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,23 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 2,7-2,4 (м, 7H), 2,25 (с, 3H), 1,8-1,4 (м, nH) м ч, МС (APCI, m/z) 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 8

(R)-3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідрокси-піролідин-1-іл)бутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і (R)-1-(4-амінобутил)піролідин-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,2 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,19 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=6,0$, 10Гц), 5,45 (с, 2H), 4,34 (м, 1H), 3,23 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H, $J=6,0$, 10,4Гц), 2,78 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,14 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,56 (м, 4H) м ч, МС (APCI, m/z) 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 9

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і N^1, N^1 -диметилгексан-1,6-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,4 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,18 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,03 (дд, 1H, $J=6,4$, 10Гц), 5,45 (с, 2H), 3,19 (т, 2H, $J=7,2$ Гц), 2,28 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 6H), 1,55-1,45 (м, 4H), 1,35-1,33 (м, 4H) м ч, МС (APCI, m/z) 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 10

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)бутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і (S)-[1-(4-амінобутил)піролідин-2-іл]метанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,2 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,18 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=6,4$, 10Гц), 5,45 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,51

(м, 2H), 2,24 (д, 3H, $J=1,6$ Гц), 2,02 (м, 1H), 1,88-1,56 (м, 7H) м ч, МС (APCI, m/z) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 11

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідрокси-піперидин-1-іл)бутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-(4-амінобутил)піперидин-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,3 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,18 (дд, 1H, $J=6,8$, 9,6Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=5,6$, 10Гц), 5,45 (с, 2H), 3,64 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,25 (д, 3H, $J=1,6$ Гц), 1,99-1,87 (м, 3H), 1,74 (м, 1H), 1,74-1,53 (м, 6H) м ч, МС (APCI, m/z) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і N^1 -ізопропілпентан-1,5-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,4 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,20 (дд, 1H, $J=5,7$, 9,0Гц), 7,06 (дд, 1H, $J=6,3$, 10Гц), 5,47 (с, 2H), 3,23 (т, 2H, $J=6,6$ Гц), 2,93 (с, 1H, $J=6,3$ Гц), 2,70 (м, 2H), 2,27 (д, 3H, $J=1,8$ Гц), 1,7-1,5 (м, 4H), 1,5-1,3 (м, 2H), 1,11 (д, 6H, $J=6,6$ Гц) м ч, МС (APCI, m/z) 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 13

3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3,4-дигідрокси-піролідин-1-іл)бутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-(4-амінобутил)піролідин-3,4-діолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,1 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (т, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,03 (т, 1H, $J=7,3$ Гц), 5,49 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,48 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,54 (шс, 4H) м ч, МС (APCI, m/z) 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 14

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідин-1-ілпентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід - Метансульфонатна сіль

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-піролідин-1-ілпентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,1 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) δ 6,81 (д, 2H, $J=7,2$ Гц), 5,17 (с, 2H), 3,61 (шм, 1H), 3,47 (шм, 2H), 3,2-3,0 (м, 4H), 2,89 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,94 (м, 2H), 1,85-1,2 (м, 6H) м ч, МС (APCI, m/z) 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 15

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-

гідрокси-5-піролідин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід - Метансульфонатна сіль

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-піролідин-1-ілпентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,3 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 5,51 (с, 2H), 3,64 (шм, 1H), 3,24 (т, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,92 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,54 (м, 4H), 1,22 (м, 2H) м ч, МС (APCI, m/z) 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 16

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід - Метансульфонатна сіль

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-піролідин-1-ілпентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,3 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 5,51 (с, 2H), 3,64 (шм, 1H), 3,24 (т, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,92 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,54 (м, 4H), 1,22 (м, 2H) м ч, МС (APCI, m/z) 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 17

5-(3-[4-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]бутил)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 2-[(4-амінобутил)-(2-гідроксиетил)аміно]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,1 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,20 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=6,8$, 9,6Гц), 5,45 (с, 2H), 3,63 (т, 4H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,28 (м), 2,74 (м, 4H), 2,68 (м, 2H), 2,25 (д, 3H, $J=2,0\text{Гц}$), 1,56 (м, 4H) м ч, МС (APCI, m/z) 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 18

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-(4-амінобутил)піролідин-3,4-діолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 8 ВЕРХ час утримання хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,20 (дд, 1H, $J=6,0$, 9,2Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=6,8$, 9,6Гц), 5,45 (с, 2H), 3,63 (т, 4H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,28 (м), 2,74 (м, 4H), 2,68 (м, 2H), 2,25 (д, 3H, $J=2,0\text{Гц}$), 1,56 (м, 4H) м ч

Приклад 19

5-[3-(4-трет-Бутиламіно-3-гідрокси-бутил)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 4-аміно-1-трет-

бутиламінобутан-2-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання, 3,3 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,18 (дд, 1H, $J=6,8$, 9,6Гц), 7,04 (дд, 1H, $J=6,4$, 10Гц), 5,45 (с, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,34 (т, 2H, $J=7,6\text{Гц}$), 2,58 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,69-1,80 (м, 2H), 1,12 (с, 9H) м ч, МС (APCI, m/z) 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 20

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід-гідрохлоридна сіль

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) δ 6,86 (шм, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,4-2,6 (шм, 8H), 3,10 (б, 2H), 2,63 (б, 5H), 1,67 (м, 2H) м ч, МС (APCI, m/z) 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 21

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-ізопропіламінопентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-ізопропіламінопентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,2 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 5,52 (с, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,34 (т, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 2,80 (с, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,73 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,06 (д, 6H, $J=6,0\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 22

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-ізопропіламінопентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-хлорбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-ізопропіламінопентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,2 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 5,52 (с, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,34 (т, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 2,80 (с, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,73 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,06 (д, 6H, $J=6,0\text{Гц}$) м ч, МС (APCI, m/z) 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 23

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-[6-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-гексил]уреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 2-[4-(6-аміногексил)піперазин-1-іл]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання 3,0 хвилини ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 1H, $J=6,4$, 9,6Гц), 7,01 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,64 (т, 2H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,18 (т, 2H, $J=6,8\text{Гц}$), 2,7-2,4 (шм, 8H), 2,50 (т, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,50 (м, 4H), 1,35 (м, 4H) м ч, МС (APCI, m/z) 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 24

3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 2-[4-(6-аміногексил)піперазин-1-іл]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 6 ВЕРХ час утримання ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,17 (д, 1H, J=6,4, 9,6Гц), 7,01 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,64 (т, 2H, J=5,6Гц), 3,18 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,7-2,4 (шм, 8H), 2,50 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,50 (м, 4H), 1,35 (м, 4H) м.ч, МС (APCI, m/z) 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 25

5-[3-[3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 26

3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 27

3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і N-ізопропіл-пентан-1,5-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 28

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 4-піролідін-1-ілбутиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,63 (шс, 4H), 1,83 (шс, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,46-2,52 (м, 8H), 3,28 (с, 2H), 5,40 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 6,74 (д, J=8,3Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,94 (шс, 1H), 10,83 (шс, 1H) м.ч, МС (APCI, m/z) 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 29

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-

метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 2-[4-(4-амінобутил)піперазин-1-іл]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 30

3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-4-карбамоїлізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 4-піролідін-1-ілбутиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 532 і 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 31

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 5-аміно-1-піперидин-1-ілпентан-2-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 32

3-(4-Бром-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [3-(4-бром-2,3,6-трифторбензилокси)-4-карбамоїлізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 565 і 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 33

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 34

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідін-1-ілпентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-піролідін-1-ілпентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 35

5-[3-(4-Піролідін-1-ілбутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбаїнової кислоти фенолового естеру і 4-піролідін-1-ілбутиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 36

5-[3-(3-Гідрокси-5-піролідин-1-ілпентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-піролідин-1-ілпентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 516 $[M+H]^+$

Приклад 37

5-[3-[2-(1-Метилпіролідин-2-іл)етил]уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 472 $[M+H]^+$

Приклад 38

5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-диметилбутан-1,4-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 460 $[M+H]^+$

Приклад 39

5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-диметилпропан-1,3-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 446 $[M+H]^+$

Приклад 40

5-[3-(3-Гідрокси-5-ізопропіламінопентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 1-аміно-5-ізопропіламінопентан-3-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 504 $[M+H]^+$

Приклад 41

5-[3-(3-Ізопропіламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N-ізопропілпропан-1,3-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 460 $[M+H]^+$

Приклад 42

5-[3-[4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил]уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-

метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 515 $[M+H]^+$

Приклад 43

5-(3-[4-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил]уреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 2-[4-(4-амінобутил)піперазин-1-іл]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 545 $[M+H]^+$

Приклад 44

5-[3-(3-Піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 3-піролідин-1-ілпропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 472 $[M+H]^+$

Приклад 45

5-[3-(4-Гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 5-аміно-1-піперидин-1-ілпентан-2-олу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 530 $[M+H]^+$

Приклад 46

5-(3-[4-[Етил-(2-гідроксиетил)аміно]бутил]уреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 2-[[4-(4-амінобутил)етиламіно]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 504 $[M+H]^+$

Приклад 47

3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-4-карбамоїлізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 547 і 549 $[M+H]^+$

Приклад 48

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоїл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етиламіну за методикою аналогічною описаній

в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 454 $[M+H]^+$

Приклад 49

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-диметиламінобутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-диметилбутан-1,4-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 442 $[M+H]^+$

Приклад 50

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-диметиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-диметилпропан-1,3-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 428 $[M+H]^+$

Приклад 51

3-(4-Бром-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [3-(4-бром-2,3,6-трифторбензилокси)-4-карбамоїлізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 4-піролідин-1-ілбутиламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 550 і 552 $[M+H]^+$

Приклад 52

5-[3-(3-Метиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N-метилпропан-1,3-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 432 $[M+H]^+$

Приклад 53

5-[3-(3-Амінопропіл)-3-метилуреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N-метилпропан-1,3-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 432 $[M+H]^+$

Приклад 54

5-[3-(4-Діетиламінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-діетилбутан-1,4-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 488 $[M+H]^+$

Приклад 55

3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-

карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 3-піролідин-1-ілпропіламіну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 454 $[M+H]^+$

Приклад 56

3-(3-Хлор-2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-диметиламінобутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(3-хлор-2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і N,N-діетилбутан-1,4-діаміну за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 476 $[M+H]^+$

Приклад 57

5-(3-{4-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]бутил)уреїдо}-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з [4-карбамоіл-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]карбамінової кислоти фенолового естеру і 2-[(4-амінобутил)-(2-гідроксиетил)аміно]етанолу за методикою аналогічною описаній в Прикладі 1 МС (APCI, m/z) 502 $[M+H]^+$

Наступні індивідуальні сполуки одержували використовуючи загальні синтетичні методики описані вище з посиланням на Схеми 1-5 і характерні синтетичні методики, що описані вище в Приготуваннях і Прикладах

(3-трет-Бутилізотіазол-5-іл)-(6,7-диметоксигінолін-4-іл)амін,

3-Етилсульфаніл-5-(3-гексилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-Бензилуреїдо)-3-етилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

3-Етилсульфаніл-5-(3-етилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-Етилсульфаніл-5-[(піролідин-1-карбоніл)аміно]ізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-Бутилуреїдо)-3-етилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-пропілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-Метилуреїдо)-3-пропілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-Бутилуреїдо)-3-пропілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3-Метилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-ізопропілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

3-Пентилсульфаніл-5-уреїдоізотіазол-4-карбоксамід,

3-Бензилсульфаніл-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-пропоксизотіазол-4-карбоксамід,

(3-Бутокси-4-карбамоїлізотіазол-5-іл)карбамінової кислоти етиловий естер,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-фенетилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-

гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлорбутилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бутокси-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бутилсульфаніл-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Циклогексилсульфаніл-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метилбутилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-пентилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-проп-2-інілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-гептилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-ізобутилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Метилуреїдо)-3-фенілсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-гідроксибутилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-Аміно-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пропокси-5-(3-пропілуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Бутилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Етилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Пентилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Гексилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[(Азетидин-1-карбоніл)аміно]-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 Піперидин-1-карбонової кислоти (4-карбамоіл-3-пропокси-ізотіазол-5-іл)амід,
 5-(3-Фенетилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пропокси-5-[(піропідин-1-карбоніл)аміно]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-метилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Циклопентилсульфаніл-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Бензилуреїдо)-3-пропоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(нафтален-1-ілметилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-[4-Карбамоіл-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-3-ілсульфаніл]пропіонова кислота,
 3-Пропокси-5-уреїдоізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пропокси-5-(3-піридин-3-ілуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-метилпентилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Бутилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-Ацетиламіно-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,

5-Бензоламіно-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Децилокси-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 Морфолін-4-карбонової кислоти (4-карбамоіл-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)амід,
 5-[3-(2-Гідроксиетил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[(3-Гідроксизетидин-1-карбоніл)аміно]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Гідроксипропіл)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пентилсульфаніл-5-(3-пропілуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-гексилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-гептилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Фуран-2-ілметилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-октилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Алілокси-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-нонілоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(нафтален-2-ілметилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метилбут-2-енілокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-фенілалілокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-пент-2-енілоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-метилалілокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилокси-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-фенетилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Циклогексилетокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Етилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-фтор-3-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метоксибензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пентилсульфаніл-5-(3-тіофен-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Метилбутил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-Гідроксибутил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Метоксипропіл)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 4-Гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (4-карбамоіл-3-пентилсульфанілізотіазол-5-іл)амід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-трифторметилбензилокси)ізотіазол-4-

карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(нафтален-2-ілметокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(3,5-Диметилбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 [3-(4-Карбамоїл-3-пентилсульфаніл)ізотіазол-5-іл]уреїдо]оцтової кислоти метиловий естер,
 5-[3-(5-Метилфуран-2-ілметил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2-Гідроксипропіл)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[(2,5-Дигідропірол-1-карбоніл)аміно]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-[2-(1Н-Імідазол-4-іл)етил]уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пентилсульфаніл-5-[3-(тетрагідрофуран-2-ілметил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2-Ціаноетил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Циклопропілметилуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Алілуреїдо)-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-(3-пропілуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-фторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(3,5-Дифторбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Бутилуреїдо)-3-гептилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(3-Хлорбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-йодбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-феноксипропокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-феноксипропокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метилпропокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(5-Ціанопентилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-метоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(5-Хлорпентилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Ціанобутоксид)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Фуран-2-ілметилуреїдо)-3-гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Бутилуреїдо)-3-гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Пентилсульфаніл-5-[3-(3-піролідин-1-

ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-[3-(2-гідроксиетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-[2-(1-Метил-1Н-пірол-2-іл)етил]уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-(3-бутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 Бензойної кислоти 2-[4-карбамоїл-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-3-ілокси]етиловий естер,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-феноксипропокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(3-Бензилоксипропокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3,3-дифенілпропокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(6-Хлоргексилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-етоксиетокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-вінілбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Циклогексильметокси-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-фенілбутоксид)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-[3-(3-метоксифеніл)пропокси]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Диметилбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-[3-[2-(1Н-імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-[3-(4-гідроксибутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-(3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-(3-бензилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Бензилсульфаніл-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-(3-пентилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гексилсульфаніл-5-[3-(3-метилбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Етилуреїдо)-3-гексилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2-Морфолін-4-ілетил)уреїдо]-3-пентилсульфанілізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2,3-Дигідроксипропіл)уреїдо]-3-гептилоксиізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-[3-(5-гідроксипентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-[3-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-Гептилокси-5-(3-(2-

гідроксибутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(2-гідроксиетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-Бензилсульфаніл-5-[3-(5-гідроксипентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
1-(4-Ціано-3-пентилсульфаніл)ізотіазол-5-іл)-3-метилсечовина,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2,4,6-триметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-трифторметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-трифторметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-фторбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(3-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-фтор-3-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Хлорбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
1-Метил-3-[3-пентилсульфаніл-4-(1Н-тетразол-5-іл)]ізотіазол-5-іл]сечовина,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-фторбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Хлорбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Диметилбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(1-Бромнафтален-2-ілметилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3,4-Диметилбензилсульфаніл)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(Біфеніл-4-ілметокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2-фторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Хлорбензилокси)-5-(3,3-диметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(4-ізопропілбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3,3-Диметилуреїдо)-3-(2,3,4,5,6-пентаметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(2-диметиламіноетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(3-диметиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-[2-(1Н-імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-[2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід.

3-Бензилсульфаніл-5-[3-(2-диметиламіноетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(4-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(3-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(2-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(2-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Карбамоіл-5-[3-(2-диметиламіноетил)уреїдо]ізотіазол-3-ілсульфанілметил}-бензойної кислоти метиловий естер,
3-Бензилсульфаніл-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Метилбензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Метоксибензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Метоксибензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Метоксибензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
4-(4-Карбамоіл-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-3-ілсульфанілметил)-бензойної кислоти метиловий естер,
3-(2-Хлорбензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фторбензилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(2-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(3-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(4-метоксибензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(3-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фторбензилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Фторбензилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Дифторбензилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметилсульфаніл)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Циклопропілметилуреїдо)-3-(3,4-диметилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,

метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-[1-(4-Фторфеніл)етил]уреїдо]-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Фторбензил)уреїдо]-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(4-Фтор-2-трифторметилбензил)уреїдо]-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Хлор-4-фторбензил)уреїдо]-3-(4-метилбензилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-бутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(2,2-диметилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Алілуреїдо)-3-(4-бром-2-фторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-циклобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3,3-диметилбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-циклопропілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-фенілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Ізопропіламіноетил)уреїдо]-3-(4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Циклогексилметилуреїдо)-3-(4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-[3-(3,4-дифторбензил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-(3-циклопропілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-[3-(3-піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3,4-Дифторбензил)уреїдо]-3-(5-метилтіофен-2-ілметилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-(3-циклопропілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Ізобутилуреїдо)-3-(5-метилтіофен-2-ілметилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-[3-(3,4-дифторбензил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Циклопропілметилуреїдо)-3-(5-метилтіофен-2-ілметилсульфаніл)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Метилтіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Метилтіофен-2-ілметилсульфаніл)-5-(3-(3-піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилокси)-5-[3-(3-

4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-[3-(2-піролідин-1-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фторбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фторбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-3-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилокси)-5-[3-(2-піролідин-1-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилокси)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-[3-(2-диметиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-3-метилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(5-метилфуран-2-ілметил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Фтор-2,4-диметилбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3,4-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3,4-Дихлорбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(3-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлорбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-

іл-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-піролідін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-піперидін-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Метилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фторбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-(3Н-імідазол-4-іл)етил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

карбоксамід,
5-[3-[3-(2,6-Диметилморфолін-4-іл)-2-метилпропіл]уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,4-Диметилбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(2-метилаліл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-циклогексиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(4-диметиламінобутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-диметиламіно-2,2-диметил-пропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-[3-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]пропіл]уреїдо]-3-(4-бром-2-фторбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-діетиламіно-2-гідроксипропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2,3-дигідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Алілуреїдо)-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Циклогексилметилуреїдо)-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-піперидин-1-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-піперидин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[3-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)-2-метилпропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(5-Хлор-тіофен-2-ілметокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-піролідин-1-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(1-Бензилпіролідин-3-іл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(1-Етилпіролідин-2-ілметил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Диметиламіно-2,2-диметилпропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-метил-3-піперидин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-метилбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-морфолін-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
2-Амінометилморфолін-4-карбонової кислоти [4-карбамоіл-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]амід,

3-(2,3-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Циклогексиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-йодбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-{3-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]пропіл}уреїдо)-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Діетиламіно-2-гідроксипропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-{3-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(2-гідроксибутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(2-Диметиламіноетил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-етилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-(3-метилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-(3-пропілуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{2-гідроксибутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)етил}уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-{3-[2-(1Н-пірол-2-іл)етил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-[3-(2,6-Диметилморфолін-4-іл)-2-метилпропіл]уреїдо]-3-(4-етил-2,3-дифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-дибутиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фторбензилокси)-5-[3-(3-діетиламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2-фтор-бензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[3-(2-метил-піперидин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Дибутіламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Циклопропілметилуреїдо)-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)етил]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Циклогексиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2,3-дигідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-морфолін-2-ілметилуреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
2-Амінометилморфолін-4-карбонової кислоти [4-карбамоіл-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-5-іл]амід,
5-(3-Алілуреїдо)-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(тетрагідрофуран-2-ілметил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-Циклогексиламінопропіл)уреїдо]-3-(4-етил-2,3-дифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-(3-

ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Циклопропілметилуреїдо)-3-(4-етил-2,3-дифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,3-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-Алілуреїдо)-3-(4-етил-2,3-дифторбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Діетиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(6-Диметиламіногексил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-{3-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]пропіл}уреїдо)-3-(2-фтор-4-метоксибензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Диметиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метоксибензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метоксибензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Циклогексиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метоксибензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метоксибензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-іл-2-метилпропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метилпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-4-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-(3-фуран-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-{3-[2-(3Н-імідазол-4-іл)етил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-(3-ізобутилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2,3-Дигідроксипропіл)уреїдо]-3-(4-етил-2,3-дифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-(3-морфолін-2-ілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 2-Амінометилморфолін-4-карбонової кислоти [4-карбамоіл-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-5-іл]амід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-(3-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-пропіл}-уреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Діетиламіно-2-гідрокси-пропіл)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-(3-{3-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]пропіл}уреїдо)-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-(3-циклопропілметилуреїдо)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(6-Диметиламіногексил)уреїдо]-3-(2-фтор-4,6-диметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2-фтор-4,6-диметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4,6-диметилбензилокси)-5-[3-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-пропіл}уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-трет-Бутиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4,6-диметилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(6-Диметиламіногексил)уреїдо]-3-(2,4,6-трифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Етил-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-

ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Циклогексиламінопропіл)уреїдо]-3-(4-етил-2,5-дифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Хлор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Хлор-4-метилбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Хлор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Хлор-4-метилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Хлор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-Імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]-3-(2,4,6-трифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-Диметиламінобутил)уреїдо]-3-(2,4,6-трифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-трет-Бутиламіно-3-гідроксибутил)уреїдо]-3-(2-фтор-4,6-диметилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідрокси-пропіл)піперазин-1-іл)-бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-трет-Бутиламінопропіл)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-трифторметилбензилокси)-5-[3-(2-морфолін-4-ілетил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,4-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-імідазол-1-ілпропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(4-піролідін-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дихлорбензилокси)-5-[3-(3-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(3-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]пропіл)уреїдо]-3-(4-хлор-2,5-дифторбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)пропіл)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-(4-Бензилпіперазин-1-іл)бутил)уреїдо]-3-(4-хлор-2,5-дифторбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-ізопропіламінопропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(2-Азепан-1-ілетил)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(1-Азабіцкло[2,2,2]окт-4-ілметил)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
 5-[3-(4-трет-Бутиламіно-3-гідрокси-бутил)уреїдо]-3-(2,5-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-1-метилпіролідін-2-ілметил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-діетиламіно-2-гідроксипропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(5-ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-2-метил-пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 2-Амінометилморфолін-4-карбонової кислоти [4-карбамоіл-3-(4-хлор-2,5-дифторбензилокси)ізотіазол-5-іл]амід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(3-морфолін-2-ілметил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-(4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
 3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-

5-[3-(2-Морфолін-4-ілетил)уреїдо]-3-(2,4,5-трифторбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-

пентил]уреидо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-

ізопропіламінопентил)уреїдо]ізотіазол-4-

3-(5-Хлор-2-фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-[4-(2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)-

ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2-Фтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-ізобутиламінопентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(4-трет-Бутиламіно-3-гідрокси-бутил)уреїдо]-3-(2-фтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифтор-бензилокси)-5-[3-(4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,5-дифторбензилокси)-5-[3-(4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил)-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-морфолін-4-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-гідрокси-6-морфолін-4-ілгексил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(5-гідрокси-6-морфолін-4-ілгексил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)бутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)бутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)бутил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифторбензилокси)-5-[3-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифторбензилокси)-5-[3-(6-диметиламіногексил)уреїдо]ізотіазол-4-

3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-(4-піперидин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід.

карбоксамід,
5-{3-[5-(4-Метилпіперазин-1-
іл)пентил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-

5-{3-[4-{Етил-(2-гідроксиетил)аміно}бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-(3-трет-Бутиламінопропіл)уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-(4-імідазол-1-ілбутил)уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифтор-бензилокси)-5-{3-[4-(3-гідроксипіролідін-1-іл)бутил]-уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-(4-імідазол-1-ілбутил)уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(2-Метоксиметилпіролідін-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-метил-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(3-Гідроксипіролідін-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-метил-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(3,4-Дигідроксипіролідін-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(2-Гідроксиметилпіролідін-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(3-Гідроксипіперидин-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-(2-Гідроксиметил-піперидин-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-(3-Циклогексипіролін)уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[4-{Біс-(2-гідроксипропіл)аміно}бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-[3-(5-Метил-2,5-діазабіцикло[2 2 1]гепт-2-іл)пропіл]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-{3-(3-Імідазол-1-ілпропіл)уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиметилпіперидин-1-іл)бутил]-уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-{3-(3-гідрокси-5-піролідін-1-ілпентил)уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-{3-[4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)бутил]-уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-{3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)-уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-

[етил-(2-гідроксиетил)аміно]бутил}-3-метилуреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,3,6-Трифтор-4-метилбензилокси)-5-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-метилпіперазин-1-іл]пропіл]уреїдо}-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Бром-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-(3-{4-[етил-(2-гідроксиетил)аміно]бутил}-3-метилуреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(3-гідрокси-5-піролідин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-гідрокси-6-піперидин-1-ілгексил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(6-гідрокси-7-піперидин-1-ілгептил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-гідрокси-5-морфолін-4-ілпентил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(5-гідрокси-6-морфолін-4-ілгексил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(6-гідрокси-7-морфолін-4-ілгептил)уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-(4-морфолін-4-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-{4-[Біс-(2-гідроксиетил)аміно]бутил}уреїдо)-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{4-[етил-(2-гідроксиетил)аміно]бутил}-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(3-трет-Бутиламінопропіл)уреїдо]-3-(2,6-дифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{4-(2-метоксиметилпіролідин-1-іл)бутил}-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{4-(3-гідроксипіролідин-1-іл)бутил]уреїдо]-ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил}-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(2,6-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-[3-{4-(2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)бутил}-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(4-Імідазол-1-ілбутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-{4-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)бутил}-уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(4-імідазол-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-

трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-{3-[4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(2,3,6-трифтор-4-метил-бензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід.

5-(3-{4-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]бутил}уреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід.

5-(3-{4-[4-(3-Гідроксипропіл)піперазин-1-іл]бутил}уреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід.

5-[3-(3-Піролідин-1-ілпропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід.

5-(3-(4-Гідрокси-5-піперидин-1-ілпентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбо-

5-(3-Етилуреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензипокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-Метилуреїдо)-3-(2,3,6-трифтор-4-

метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-(3-{4-[Біс-(2-гідроксипропіл)аміно]бутил}уреїдо)-3-(2,6-

5-[3-[3-(4-Ацетилпіперазин-1-

5-{3-[3-(4-Ацетилпіперазин-1-

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-(3-

5-[3-[3-(4-Ацетилпиперазин-1-

5-{3-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)бутил]уреїдо}-3-(4-хлор-2,6-дифторбензилокси)-ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(4-хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-ізотпазол-4-карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,3,6-трифторбензилокси)-5-[3-(3-

5-[3-(2-Аміноетил)уреїдо]-3-(2,3,6-тр

5-[3-(4-Амінобутил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

5-[3-(5-Амінопентил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(6-Аміногексил)уреїдо]-3-(2,3,6-трифтор-

4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,
5-[3-(7-Аміногептил)уреїдо]-3-(2,3,6-триф-
4-метилбензилокси)ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-{3-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-{3-[4-(2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-карбоксамід,

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-[3-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2 2 1]гепт-2-іл)пропіл]уреїдоїзотіазол-4-карбоксамід,

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-[3-(4-
піролідин-1-ілбутил)уреїдо]ізотіазол-4-
карбоксамід,

3-(1,3-Дифторнафтален-2-ілметокси)-5-[3-[3-

5-[3-(3-Ізопропіламінопропіл)уреїдо]-3-(2,3,6-

3-(2,5-Дифтор-4-метилбензилокси)-5-{3-[4-

107

(піридин-4-іаміно)бутил]уреїдо}-ізотіазол-4-
карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-дифторбензилокси)-5-{3-[4-
(піридин-4-іаміно)бутил]уреїдо}ізотіазол-4-

60365

карбоксамід,
3-(4-Хлор-2,6-трифторбензилокси)-5-{3-[4-
(піридин-4-іаміно)бутил]уреїдо}-ізотіазол-4-
карбоксамід

108