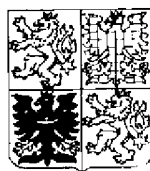


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.12.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 16.12.1998 01.06.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/112481 1999/137003

(33) Země priority: US US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.11.2001
(Věstník č. 11/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/29940

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/35442

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2150

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 311/15	C 07 D 295/00
C 07 C 273/00	A 61 K 31/17
C 07 C 275/00	A 61 K 31/40
C 07 D 207/10	A 61 K 31/54
C 07 D 207/22	A 61 K 31/445
C 07 D 207/34	A 61 K 31/535
C 07 D 211/80	A 61 P 19/02
C 07 D 215/16	A 61 P 11/06
C 07 D 215/20	A 61 P 17/00
C 07 D 215/36	A 61 P 25/28
C 07 D 265/30	

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Jin Qi, King of Prussia, PA, US;
McClelland Brent W., Greenlane, PA, US;
Palovich Michael R., Norristown, PA, US;
Widdowson Katherine L., King of Prussia, PA, US;

(74) Zástupce:

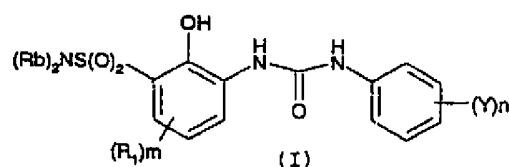
Zelený Pavel JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamid hydroxydifenyльмоčoviny jako
antagonista IL-8 receptoru**

(57) Anotace:

Sulfonamidy hydroxydifenyльмоčoviny obecného vzorce I,
prostředky s jejich obsahem a jejich meziprodukty.
sulfonamidy hydroxydifenyльмоčoviny jsou použitelné při
lécení chorobných stavů, zprostředkovaných chemokinem
interleukin-8.



27.08.01

PV 2001-2150

Sulfonamid hydroxydifenylmočoviny jako antagonist IL-8 receptoru

Oblast techniky

Tento vynález se týká sulfonamidových substituovaných sloučenin difenylmočoviny, farmaceutických prostředků, způsobů jejich přípravy a jejich použití při léčení onemocnění zprostředkovaných IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 a ENA-78.

Dosavadní stav techniky

Pro interleukin-8 (IL-8) se používá řada různých názvů, jako je neutrofilní atraktant/aktivační protein-1 (NAP-1), neutrofilní chemotaktický faktor odvozený od monocytů (MDNCF), neutrofilní aktivační faktor (NAF) a chemotaktický faktor lymfocytů T. Interleukin-8 je chemoatraktantem pro neutrofily, basofily a podskupinu T-buněk. Vytváří se v řadě jaderných buněk včetně makrofágů, fibroblastů, buněk endothelu a epithelu vystavených TNF, IL-1 α , IL-1 β nebo LPS a samotnými neutrofily při vystavení účinkům LPS nebo chemotaktických faktorů, jako je FMLP. M. Baggiolini a kol., J. Clin. Invest., 84, 1045 (1989), J. Schroder a kol., J. Immunol., 139, 3474 (1987) a J. Immunol., 144, 2223 (1990), Strieter a kol., Science, 243, 1467 (1989) a J. Biol. Chem., 264, 10621 (1989), Cassatella a kol., J. Immunol., 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ a NAP-2 rovněž patří do skupiny chemokinů. Podobně jako IL-8 se tyto chemokiny rovněž označují různými názvy. Například GRO α , β , γ se uvádí jako MGSA α , β respektive gama (aktivita stimulující růst melanomu), viz Richmond a kol., J. Cell Physiology, 129, 375

27.08.01

(1986) a Chang a kol., J. Immunol., 148, 451 (1992). Veškeré chemokiny skupiny α , které mají motiv ELR přímo před motivem CXC se váží na receptor IL-8 B (CXCR2).

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 a ENA-78 stimulují řadu funkcí in vitro. Ukazuje se, že mají vlastnosti chemoatraktantů pro neutrofily, zatímco IL-8 a GRO α rovněž vykazují chemotaktickou aktivitu pro T-lymfocyty a basofily. Navíc může IL-8 indukovat uvolňování histaminu z basofilů normálních i atopických jednotlivců. GRO α a IL-8 může navíc indukovat uvolňování lysosomálního enzymu a propuknutí rychlých respiračních dějů z neutrofilů. IL-8 též zvyšuje povrchovou expresi Mac-1 (CD11b/CD18) na neutrofilech bez proteinové syntézy de novo. To může přispívat ke zvýšené adhezi neutrofilů k buňkám cévního endotelu. Mnohá onemocnění lze charakterizovat masivní neutrofilní infiltrací. Jelikož IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ a NAP-2 podporují akumulaci a aktivaci neutrofilů, účastní se tyto chemokiny širokého rozmezí akutních i chronických zánětlivých poruch včetně psoriázy a revmatické arthritidy. Baggiolini a kol., FEBS Lett., 307, 97 (1992), Miller a kol., Crit. Rev. Immunol., 12, 17 (1992), Oppenheim a kol., Annu. Rev. Immunol., 9, 617 (1991), Seitz a kol., J. Clin. Invest., 87, 463 (1991), Miller a kol., Am. Respir. Dis., 146, 427 (1992), Donnely a kol., Lancet, 341, 643 (1993). Navíc se chemokiny ELR (ty, které obsahují aminokyselinový motiv ELR těsně před motivem CXC) rovněž účastní angiostázy, Strieter a kol., Science, 258, 1798 (1992).

In vitro indukují IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ a NAP-2 změnu tvaru neutrofilů, chemotaxi, uvolňování granulí a vzplanutí respiračních dějů vazbou na receptory a aktivací těchto receptorů 7-transmembránové skupiny spojené

27.08.01

s G-proteinem, zejména vazbou na receptory IL-8, nejzřetelněji na receptor IL-8 β (CXCR2). Thomas a kol., J. Biol. Chem., 266, 14839 (1991) a Holmes a kol., Science, 253, 1278 (1991). Rozvoj nepeptidových antagonistů o malé molekule pro členy této receptorové skupiny má precedent. Ohledně přehledu viz R. Freidinger v Progress in Drug Research, díl 40, s. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993. IL-8 receptor tedy představuje slibný cíl pro rozvoj nových protizánětlivých prostředků.

Byly charakterizovány dva receptory lidského IL-8 o vysoké afinitě (77% homologie): IL-8R α , který se váže s vysokou aktivitou pouze na IL-8, a IL-8R β , který má vysokou afinitu pro IL-8 stejně tak jako pro GRO α , GRO β , GROgamma a NAP-2. Viz Holmes a kol., výše, Murphy a kol., Science, 253, 1280 (1991), Lee a kol., J. Biol. Chem., 267, 16283 (1992), LaRosa a kol., J. Biol. Chem., 267, 25402 (1992) a Gayle a kol., J. Biol. Chem., 268, 7283 (1993).

V této oblasti je ještě třeba se zabývat sloučeninami schopnými vazby na receptor IL-8 α nebo β . Proto by se stavy spojené se vzrůstem tvorby IL-8 (který je odpovědný za chemotaxi podskupin neutrofilů a T-buněk do místa zánětu) mohly zlepšovat sloučeninami, které jsou inhibitory vazby receptoru IL-8.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob léčení onemocnění zprostředkovaného chemokinem, kde tento chemokin je takový, který se váže na receptor IL-8 a nebo b a tento způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Zejména je tímto

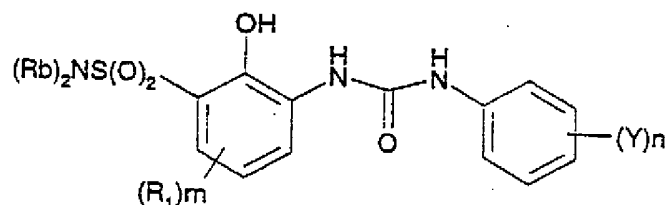
27.08.01

chemokinem IL-8.

Tento vynález se též týká způsobu inhibice vazby IL-8 na jeho receptory u savce, který tuto inhibici potřebuje, zahrnující podávání tomuto savci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I.

Tento vynález též poskytuje sloučeninu obecného vzorce I a farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku nebo zředovací látku.

Sloučeniny obecného vzorce I použitelné v tomto vynálezu mají následující strukturu



(I)

ve které

R_b jsou nezávisle na sobě atom vodíku, skupina NR_6R_7 , hydroxylová skupina, skupina OR_8 , C_{1-5} alkylová skupina, aryllová skupina, aryl- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, aryl- $(C_{2-4}$ alkenylová) skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkyl- $(C_{1-5}$ alkylová) skupina, heteroarylová

skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heteroaryl-(C₂₋₄ alkenylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina nebo heterocyklický kruh-(C₂₋₄ alkenylová) skupina a všechny tyto zbytky mohou být případně substituované jednou až třikrát nezávisle na sobě atomy halogenu, nitroskupinou, C₁₋₄ alkylovou skupinou substituovanou atomy halogenu, C₁₋₄ alkylovou skupinou, aminoskupinou, mono nebo di-(C₁₋₄ alkylsubstituovanou) aminoskupinou, skupinou OR_a, C(O)R_a, NR_aC(O)OR_a, OC(O)NR₆R₇, hydroxylovou skupinou, skupinou NR₉C(O)R_a, S(O)_mR_a, C(O)NR₆R₇, C(O)OR_a, S(O)_nNR₆R₇, NHS(O)_nR_a. Alternativně se mohou dva substituenty R_b spojit s vytvořením tříčlenného až desetičlenného kruhu, případně substituovaného a obsahujícího navíc k případně substituované C₁₋₄ alkylové skupině nezávisle na sobě 1 až 3 skupiny NR_a, O, S, SO nebo SO₂, které mohou být případně nenasycené,

R_a je alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heterocyklická skupina, skupina COOR_a nebo heterocyklický kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případně substituované,

R_a' je alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případně substituované,

m je celé číslo 1 až 3,

m' je nula nebo celé číslo 1 až 2,

n je celé číslo 1 až 3,

q je 0, nebo celé číslo 1 až 10,

t je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

s je celé číslo 1 až 3,

R_1 se nezávisle na sobě volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, C_{1-10} alkylová skupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomem halogenu, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkoxy skupina, C_{1-10} alkoxy skupina substituovaná atomem halogenu, azidová skupina, skupina $S(O)_t R_4$, $(CR_s R_8)_q - S(O)_t R_4$, hydroxylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, arylová skupina, aryl- (C_{1-4} alkylová) skupina, aryl- (C_{2-10} alkenylová) skupina, aryloxyskupina, aryl- (C_{1-4} alkyloxyskupina), heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroaryl- (C_{2-10} alkenylová) skupina, heteroaryl- (C_{1-4} alkyloxyskupina), heterocyklická skupina, heterocyklický kruh- (C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklický kruh- (C_{1-4} alkyloxyskupina), heterocyklický kruh- (C_{2-10} alkenylová) skupina, skupina $(CR_s R_8)_q - NR_4 R_5$, $(CR_s R_8)_q C(O)NR_4 R_5$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)NR_4 R_5$, $(CR_s R_8)_q C(O)NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_s R_8)_q C(O)R_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)R_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)OR_{11}$, $(CR_s R_8)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_s R_8)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_s R_8)_q NR_4 C(O)R_{11}$, $(CR_s R_8)_q C(NR_4)NR_4 R_5$, $(CR_s R_8)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$, $(CR_s R_8)_q -$

27.08.01

$\text{NHS(O)}_t\text{R}_{13}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_4\text{S(O)}_t\text{NR}_4\text{R}_5$ nebo mohou dva zbytky R_1 tvořit $\text{O}-(\text{CH}_2)_8\text{O}$ nebo pětičlenný až šestičlenný nasycený či nenasycený kruh a alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroaryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina nebo skupiny R_4 a R_5 spolu s dusíkem, ke kterému se připojují, tvoří pětičlenný až sedmičlenný kruh, který může případně zahrnovat přídatný heteroatom zvolený z atomů kyslíku, dusíku a síry,

R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina, heteroarylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkyl- $(\text{C}_{1-4}$ heteroalkylová) skupina, které mohou být všechny případně substituované nebo R_6 a R_7 spolu s atomem dusíku, ke kterému se připojují, tvoří pětičlenný až šestičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom zvolený z atomů kyslíku, dusíku či síry a který může být případně substituovaný,

Y je atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyano skupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomem halogenu, C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkokyskupina, C_{1-10} alkokyskupina substituovaná atomem halogenu, azidová skupina, sku-

27.08.01

pina $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_a$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OR}_a$, hydroxylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, arylová skupina, aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, aryloxyskupina, aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkyloxyskupina), aryl- $(\text{C}_{2-10}$ alkenylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroaryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkyloxyskupina), heteroaryl- $(\text{C}_{2-10}$ alkenylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heterocyklický kruh- $(\text{C}_{2-10}$ alkenylová) skupina, skupina $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{C}_{2-10}$ alkenyl)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{C}_{2-10}$ alkenyl)- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $(\text{C}_{2-10}$ alkenyl)- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NHS}(\text{O})_t\text{R}_{13}$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{NR}_4)\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q(\text{NR}_4)\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$ nebo dvě skupiny Y mohou společně vytvářet $\text{O}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}$ nebo pětičlenný až šestičlenný nasycený či nenasycený kruh a alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, heterocyklické, heterocykloalkylové skupiny mohou být případně substituované,

R_8 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina,

R_9 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina,

R_{10} je skupina $(\text{C}_{1-10}$ alkyl)- $\text{C}(\text{O})_2\text{R}_8$,

R_{11} je atom vodíku, případně substituovaná C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroaryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina,

27.08.01

případně substituovaná heterocyklická skupina nebo
případně substituovaný heterocyklický kruh-(C₁₋₄ al-
kylová) skupina,

R₁₃ je ve vhodných případech C₁₋₄ alkylová skupina, ary-
lová skupina, aryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, hetero-
arylová skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina,
heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-
-(C₁₋₄ alkylová) skupina

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze použít při veteri-
nárním ošetřování jiných savců než člověka, kteří potřebují
inhibici IL-8 nebo dalších chemokinů, které se váží na re-
ceptory IL-8 α a β . Ošetřování při chorobách zprostředkova-
ných chemokiny u zvířat, terapeutické či profylaktické, za-
hrnuje chorobné stavy jako jsou ty, které se popisují
v oddílu Způsoby léčení.

Ve vhodných případech jsou R₆ nezávisle na sobě atom
vodíku, skupina NR₆R₇, hydroxylová skupina, skupina OR₈,
C₁₋₄ alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C₁₋₄ alkylová)
skupina, aryl-(C₂₋₄ alkenylová) skupina, heteroarylová sku-
pina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heteroaryl-(C₂₋₄
alkenylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický
kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina nebo heterocyklický kruh-(C₂₋₄
alkenylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případ-
ně jednou až třikrát nezávisle substituované atomem haloge-
nu, nitroskupinou, C₁₋₄ alkylovou skupinou substituovanou
atomem halogenu, C₁₋₄ alkylovou skupinou, aminoskupinou, mo-

no- nebo di-(C_{1-4} alkyl) substituovanou aminoskupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkyl-(C_{1-5} alkylovou) skupinou, skupinou OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_eR_7$, aryloxyskupinou, aryl-(C_{1-4} oxyskupinou), hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxy- skupinou, skupinou $NR_eC(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_eR_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_eNR_eR_7$, $NHS(O)_eR_a$. Alternativně se mohou dva substituenty R_b spojovat s vytvořením tříčlenného až desetičlenného kruhu případně substituovaného a obsahujícího navíc k atomům uhlíku nezávisle na sobě 1 až 3 skupiny NR_e , atom kyslíku, atomy síry, skupiny SO nebo SO_2 , které mohou být případně substituované.

Ve vhodných případech je R_a alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případně substituované.

Ve vhodných případech se R_1 nezávisle na sobě zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyano- skupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomy halogenu, jako je skupina CF_3 , C_{1-10} alkylová skupina, jako je methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina nebo n-propylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkoxy- skupina, jako je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, C_{1-10} alkoxy- skupina substituovaná atomy halogenu, jako je trifluormethoxyskupina, azidová skupina, skupina $(CR_eR_e)_t$, $S(O)_tR_a$, kde t je 0, 1 nebo 2, hydroxylová skupina, hydroxy-(C_{1-4} alkylová) skupina, jako je skupina methanolu či ethanolu, arylová skupina, jako je fenylová skupina či naftylová skupina, aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, jako je benzylová skupina, aryloxyskupina, jako je fenoxyskupina, aryl-(C_{1-4} alkyloxyskupina), jako je benzyloxyskupina, hete-

27.08.01

roarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, hetero-aryl-(C_{1-4} alkyloxyskupina), aryl-(C_{2-10} alkenylová) skupina, heteroaryl-(C_{2-10} alkenylová) skupina, heterocyklický kruh-(C_{2-10} alkenylová) skupina, skupina $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3H$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)OR_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- COR_{11} , $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$. Veškeré skupiny obsahující arylové skupiny, heteroarylové skupiny a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované, jak se definuje níže.

Pojem "skupiny obsahující arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu", který se zde používá, se týká kruhu i alkylové skupiny nebo, pokud se vyskytují, alkenylových kruhů, jako je arylový kruh, arylalkylový kruh a arylalkenylový kruh. Pojem "skupiny" a "kruhy" se může navzájem zaměňovat.

Ve vhodných případech jsou R_4 a R_5 nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina nebo R_4 a R_5 spolu s atomem dusíku, ke kterému se připojují, tvoří pětičlenný až sedmičlenný kruh, který může případně zahrnovat další heteroatom zvolený z atomů kyslíku, dusíku a síry.

Ve vhodných případech je R_8 nezávisle atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina.

Ve vhodných případech je R_9 atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina.

Ve vhodných případech je q 0 nebo celé číslo 1 až 10.

Ve vhodných případech je R_{10} (C_{1-10} alkyl)- $C(O)_2R_8$, jako je skupina $CH_2C(O)_2H$ nebo $CH_2C(O)_2CH_3$.

Ve vhodných případech je R_{11} atom vodíku, C_{1-4} alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina.

Ve vhodných případech je R_{12} atom vodíku, C_{1-10} alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina nebo případně substituovaná arylalkylová skupina.

Ve vhodných případech je R_{13} C_{1-4} alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina, kde všechny arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované.

Ve vhodných případech se Y nezávisle volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomem halogenu, C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkoxykupina, C_{1-10} alkoxykupina substituovaná atomem halogenu, azidová skupina, skupina $(CR_8R_8)_4S(O)_2R_8$, hydroxylová skupina, hydroxy-(C_{1-4} alkylová) skupina, arylová skupina,

27.08.01

aryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, aryloxyskupina, aryl-(C₁₋₄ alkyloxyskupina), heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkyloxyskupina), heterocyklická skupina, heterocyklický kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina, aryl-(C₂₋₁₀ alkenylová) skupina, heteroaryl-(C₂₋₁₀ alkenylová) skupina, heterocyklický kruh-(C₂₋₁₀ alkenylová) skupina, skupina (CR₈R₈)_qNR₄R₅, (C₂₋₁₀ alkenyl)-C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q-C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃H, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q-C(O)R₁₁, (C₂₋₁₀ alkenyl)-C(O)R₁₁, (C₂₋₁₀ alkenyl)-C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₂, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS-(O)_tR₁₃, nebo (CR₈R₈)_qS(O)_tNR₄R₅, nebo dva zbytky Y mohou společně vytvářet skupinu O-(CH₂)_s-O nebo pětičlenný až šestičlenný, nasycený či nenasycený kruh. Výše popsané arylové, heteroarylové, a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované tak, jak se zde definuje.

Ve vhodných případech je s celé číslo 1 až 3.

Pokud Y vytváří dioxymůstek, je s přednostně 1. Pokud Y vytváří přídatný nenasycený kruh, je přednostně šestičlenným kruhem vedoucím k naftylenovému kruhovému systému. Tyto kruhové systémy mohou být jednou až třikrát substituované dalšími skupinami Y, které se definují výše.

Ve vhodných případech je R_a alkylová skupina, aryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl-(C₁₋₄ alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-(C₁₋₄ alkylová) skupina, kde všechny tyto skupiny mohou být případně substituované.

Y je přednostně atom halogenu, C₁₋₄ alkoxyskupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substitu-

27.08.01

vaná aryloxyskupina nebo arylalkoxyskupina, methylenedioxy-
 skupina, skupina NR_4R_5 , thio- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, thio-
 arylová skupina, alkokyskupina substituovaná atomem haloge-
 nu, případně substituovaná C_{1-4} alkylová skupina nebo hydro-
 xyalkylová skupina. Přednostněji Y představuje atom haloge-
 nu, 2 atomy halogenu, alkokyskupinu, 2 alkokyskupiny, me-
 thylenedioxykupinu, arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu,
 přednostněji jsou monosubstituované nebo disubstituované po-
 lohy 2' respektive 2'-, 3'.

I když skupina Y může být v jakékoliv poloze kruhu,
 je číslo n přednostně 1. I když R_1 i Y mohou být atomy vodí-
 ku, je přednostně alespoň jeden kruh substituovaný, před-
 nostněji jsou oba kruhy substituované.

Pojem "případně substituovaný", jak se zde používá,
 pokud není konkrétněji definován, znamená takové skupiny,
 jako je atom halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod,
 hydroxylovou skupinu, C_{1-10} alkylovou skupinu substituovanou
 hydroxylovou skupinou, C_{1-10} alkokyskupinu, jako je metho-
 xyskupina či ethoxyskupina, $\text{S}(\text{O})_{m'}-(\text{C}_{1-10}$ alkylovou) skupi-
 nu, kde m' je 0, 1 nebo 2, jako je methylthioskupina, me-
 thylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina, ami-
 noskupinu, mono- a disubstituovanou aminoskupinu, jako je
 skupina NR_4R_5 , skupinu $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_4$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, COOR_4 , $\text{S}(\text{O})_{t'}-$
 NR_4R_5 , $\text{NHS}(\text{O})_{t'}\text{R}_{20}$, C_{1-10} alkylovou skupinu, jako je methylo-
 vá skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylo-
 vá skupina nebo terc.butylová skupina, C_{1-10} alkylovou sku-
 pinu substituovanou atomy halogenu, jako je skupina CF_3 ,
 případně substituovanou arylovou skupinu, jako je fenylová
 skupina nebo případně substituovanou arylalkylovou skupinu,
 jako je benzylová skupina či fenetylová skupina, případně
 substituovanou heterocyklickou skupinu, případně substitu-

27.08.01

vanou heterocykloalkylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu, kde arylové, heteroarylové nebo heterocyklické skupiny mohou být substituované jednou či dvakrát atomy halogenu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou, C_{1-10} alkoxy skupinou, skupinou $S(O)_m$ (C_{1-10} alkylovou) skupinou, aminoskupinou, mono- a disubstituovanou alkylaminoskupinou, jako je skupina NR_4R_5 , C_{1-10} alkylovou skupinou nebo C_{1-10} alkylovou skupinou substituovanou atomy halogenu, jako je skupina CF_3 .

R_{20} je ve vhodných případech C_{1-4} alkylová skupina, arylová skupina, aryl- (C_{1-4} alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl- (C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh- (C_{1-4} alkylová) skupina.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známy tomu, kdo má zkušenost v oboru a zahrnují bázecké soli anorganických a organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina octová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina fenylactová a kyselina mandlová. Navíc se mohou farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I též vytvářet s farmaceuticky přijatelným kationtem. Vhodné farmaceuticky přijatelné kationty jsou dobře známy tomu, kdo má zkušenost v oboru, a zahrnují kationty alkalických kovů, kovů alkalických zemí, amonný kationt a kvarterní amonné kationty.

Následující pojmy mají následující významy.

27.08.01

"Halogen" - veškeré halogeny, to jest chlor, fluor, brom a jod.

"C₁₋₁₀ alkylová skupina" nebo "alkylová skupina"
- skupiny s přímým či rozvětveným řetězcem o 1 až 10 atomech uhlíku, pokud není délka řetězce jinak omezená, včetně avšak bez omezení methylové skupiny, ethylové skupiny, n-propylové skupiny, isopropylové skupiny, n-butylové skupiny, sek.butylové skupiny, isobutylové skupiny, terc.butylové skupiny, n-pentylové skupiny a podobně.

"Cykloalkylová skupina" se zde používá pro cyklickou skupinu přednostně o 3 až 8 atomech uhlíku zahrnující, avšak bez omezení, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu a podobně.

"Alkenylová skupina" se zde používá pro jakýkoliv výskyt skupiny s přímým či rozvětveným řetězcem o 2 až 10 atomech uhlíku, pokud není délka řetězce jinak omezená, včetně avšak bez omezení, ethenylové skupiny, 1-propenylové skupiny, 2-propenylové skupiny, 2-methyl-1-propenylové skupiny, 1-butenylové skupiny, 2-butenylové skupiny a podobně.

"Arylová skupina" - fenylová skupina a naftylová skupina.

"Heteroarylová skupina" (jako taková nebo v kombinaci s "heteroaryloxyskupinou" nebo "heteroarylalkylovou skupinou" - pětičlenný až desetičlenný aromatický kruhový systém, ve kterém jeden či více kruhů obsahuje jeden či více heteroatomů zvolených z případů atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry, jako je, avšak bez omezení, pyrrolový kruh, pyra-

27.08.01

zolový kruh, furanový kruh, thiofenový kruh, chinolinový kruh, isochinolinový kruh, chinazolinový kruh, pyridinový kruh, pyrimidinový kruh, oxazolový kruh, tetrazolový kruh, thiazolový kruh, thiadiazolový kruh, triazolový kruh, imidazolový kruh nebo benzimidazolový kruh.

"Heterocyklický" (jako takový nebo v jakékoliv kombinaci, jako je "heterocykloalkylový") - nasycený či částečně nasycený čtyřčlenný až desetičlenný kruhový systém, ve kterém jeden či více kruhů obsahuje jeden či více heteroatomů zvolených ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku či atom síry jako je, avšak bez omezení, pyrrolidinový, piperidinový kruh, piperazinový kruh, morfolinový kruh, tetrahydropyranový kruh, thiomorfolinový kruh nebo imidazolidinový kruh. Dále může být síra případně oxidovaná na sulfon či sulfoxid.

"Arylalkylová skupina" nebo "heteroarylalkylová skupina" nebo "heterocykloalkylová skupina" se zde používá k označení C_{1-20} alkylové skupiny, jak se definuje výše, připojené na arylovou, heteroaryllovou či heterocyklickou skupinu, jak se zde definuje, pokud se neuvádí jinak.

"Sulfinylová skupina" - oxid $S(O)$ odpovídajícího sulfidu, pojem "thio" se vztahuje k sulfidu a pojem "sulfonyl" se vztahuje k plně oxidované skupině $S(O)_2$.

"Kde dvě skupiny R_1 (nebo dvě skupiny Y) mohou spolu tvořit pětičlenný či šestičlenný, nasycený či nenasycený kruh" znamená vytvoření aromatického kruhového systému, jako je naftalenová nebo fenylová skupina s připojeným šestičlenným částečně nasyceným či nenasyceným kruhem, jako je C_6 cykloalkenylový kruh, to jest hexenový kruh, nebo C_5 cyklo-

27.08.01

alkenylový kruh, to jest cyklopentenový kruh.

Ilustrativními sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny podle následujícího seznamu:

N- (2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl) -N' - (2-brom-fenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl) -N' - (2,3-dichlor-fenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-N"-benzylaminosulfonyl-4-chlorfenyl) -N' -
- (2-bromfenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-N"-benzylaminosulfonyl-4-chlorfenyl) -N' -
- (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N",N"-dimethyl) aminosulfonyl-4-chlorfenyl] -
-N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-N",N"-dimethylaminosulfonyl-4-chlorfenyl) -
-N' - (2-bromfenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl) -
-N' - (2-bromfenyl) močovina

N- (2-hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl) -
-N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- [N- (methoxykarbonylmethyl) aminosulfonyl] -
-4-chlorfenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- [N"- (methoxykarbonylmethyl) aminosulfonyl] -

27.08.01

-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-[(N"-2-karboxymethyl)aminosulfonyl]-
-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-[(N"-2-karboxymethyl)aminosulfonyl]-
-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlor-
fenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl]-N'-fenylmočovina

N-(2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-fenoxy-
fenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-[N"- (3-karboxyethyl)-aminosulfonyl]-4-chlor-
fenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-
-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-
-(2-chlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-
-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2-methoxy-
fenyl)močovina

N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-methylen-
dioxyfenyl)močovina

27.08.01

N- (2-benzyloxyfenyl) -N' - (4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonyl -
fenyl) močovina

N- [3- (N"-allylaminosulfonyl) -4-chlor-2-hydroxyfenyl] -N' -
- (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [N"- (2-trifluorethyl) aminosulfonyl] -
fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2,3-dichlorfenyl) -N' - [2-hydroxy-4-methoxy-3-N"- (fenyl -
aminosulfonyl) fenyl] močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [2-hydroxy-4-methoxy-3-N"- (fenyl -
aminosulfonyl) fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [N"- (2-methoxyethyl) aminosulfonyl] -
fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [N"- (2-methoxyethyl) -
aminosulfonyl] fenyl] močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- (4-morfolinyl -
sulfonyl) fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- (4-morfolinylsulfonyl) fenyl] -
-N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [3- [N"- [3- (terc.butoxykarbonylamino) propyl] aminosulfonyl] -
-4-chlor-2-hydroxyfenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [3- [N"- [3- (terc.butoxykarbonylamino) -
propyl] aminosulfonyl] -4-chlor-2-hydroxyfenyl] močovina

27.08.01

trifluoracetat N-[3-[N"-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

hydrochlorid N-[3-[N"-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

trifluoracetat N-[3-[N"-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-(2-(terc.butoxykarbonylamino)-
ethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[N"-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-
fenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-
-1-yl]sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-
-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-piperazinyl-
sulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

trifluoracetat N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-
-(piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]močoviny

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(3-methylthiopropyl)amino-
sulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(3-methyl-
thiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

27.08.01

draselná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) -
-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny

sodná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) -N' -
-(2,3-dichlorphenyl)močoviny

N-(2-bromphenyl) -N' - [4-chlor-3- [N'',N''-di-(2-methoxyethyl) -
aminosulfonyl] -2-hydroxyphenyl]močovina

N-[4-chlor-3- [N'',N''-di-(2-methoxyethyl) aminosulfonyl] -
-2-hydroxyphenyl] -N'-(2,3-dichlorphenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromphenyl) -N' - [4-chlor-3- [N''-[2-(di-
methylamino)ethyl] -aminosulfonyl] -2-hydroxyphenyl]močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-3- [N''-[2-(dimethylamino)ethyl] -
-aminosulfonyl] -2-hydroxyphenyl] -N'-(2,3-dichlorphenyl) -
močoviny

N-[4-chlor-2-hydroxy-3- [N''-[3-(methylsulfonyl)propyl] -
-aminosulfonyl] phenyl] -N'-(2,3-dichlorphenyl)močovina

N-(2-bromphenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [N''-[3-(methyl-
sulfonyl)propyl] aminosulfonyl] phenyl]močovina

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3- [N''-[2-(morfolinyl) -
ethyl] aminosulfonyl] phenyl] -N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3- [N''-[2-(morfolinyl) -
ethyl] aminosulfonyl] phenyl] -N'-(2,3-chlorphenyl)močoviny

N-(2-bromphenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [N''-[2-(4-morfo-

linyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinyl-
sulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)-
aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-2-
-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]-
aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methyl-
sulfinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-
-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-4-chlor-2-hydroxy-
fenyl]močovina

N-[3-[N''-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-
aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlor-
fenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidthiomorfolinosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidthiomorfo-
linosulfonyl)fenyl]močovina

trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

draselná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

sodná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(N'-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-3-(N'-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]močovina

27.08.01

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)]-
-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-
-5-karboxypentyl]-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-
močovina

N-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-
-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlor-
fenyl)močovina

N-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-
-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlor-
fenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"- (2-hydroxy-
ethyl)aminosulfonyl]močovina

N-(2,3-dichlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"- (2-hydroxy-
ethyl)aminosulfonyl]močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [3- [N" - [(2-bromfenylamino) karboxy] - ethyl] aminosulfonyl] -4-chlor-2-hydroxyfenyl] močovina

N- [3- [N" - (2-benzyloxyethyl) aminosulfonyl] -4-chlor-2-hydroxyfenyl] -N' - (2-bromfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -cyklopropylmethylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -cyklopropylmethylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-chlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -cyklopropylmethylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-bromfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -methoxy-N" -methylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-bromfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -methoxy-N" -methylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-chlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -methoxy-N" -methylaminosulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -pyrrolidinylsulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -pyrrolidinylsulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-bromfenyl) močovina

N- [2-hydroxy-3- (N" -pyrrolidinylsulfonyl) -4-chlorfenyl] -N' - (2-chlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [(4-piridinylamino-sulfonyl) fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [(4-piridinylaminosulfonyl) fenyl] -
-N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [[2- (tetrahydro-2-
-furanyl) methyl] aminosulfonyl] fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [[2- (tetrahydro-2-furanyl) methyl] -
aminosulfonyl] fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [[2- (tetrahydro-
-2-furanyl) methyl] aminosulfonyl] fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [[(2R) - (tetrahydro-2-furanyl) methyl] -
aminosulfonyl] fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- [[(2S) - (tetrahydro-
-2-furanyl) methyl] aminosulfonyl] fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- [[(2S) - (tetrahydro-2-furanyl) -
methyl] aminosulfonyl] fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina

N- (2-bromfenyl) -N' - [4-chlor-2-hydroxy-3- (N''-cyklopentyl -
aminosulfonyl) fenyl] močovina

N- [4-chlor-2-hydroxy-3- (N''-cyklopentylaminosulfonyl) -
fenyl] -N' - (2,3-dichlorfenyl) močovina a N- (2-chlorfenyl) -N' -
- [4-chlor-2-hydroxy-3- (N''-cyklopentylaminosulfonyl) -
fenyl] močovina

27.08.01

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinyl-aminosulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-N"- (tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

27.08.01

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)-
azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]-
sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-karboxy)azetidin-1-yl]-
sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-
-3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-3-(4-morfolinyl)-
propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny
a hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-3-(4-morfolinyl)-
propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxy-
methyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxy-
methyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-
-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-
-1-ylsulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-

-1-yl]sulfonylphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)močovina

N-(2-bromphenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxy-karbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina

N-(2-bromphenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-karboxy)-pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina

N-(2-bromphenyl)-N'-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]močovina

N-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorphenyl)močovina a N-[3-[N''-(terc.-butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)močovina

N-[3-[N''-5-[(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)-močovina

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)-močoviny

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorphenyl)-močoviny

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2-bromphenyl)močoviny

27.08.01

N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močovina

trifluoracetat N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-brom-3-fluorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlor-3-fluorfenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[(1-ethyl-

pyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

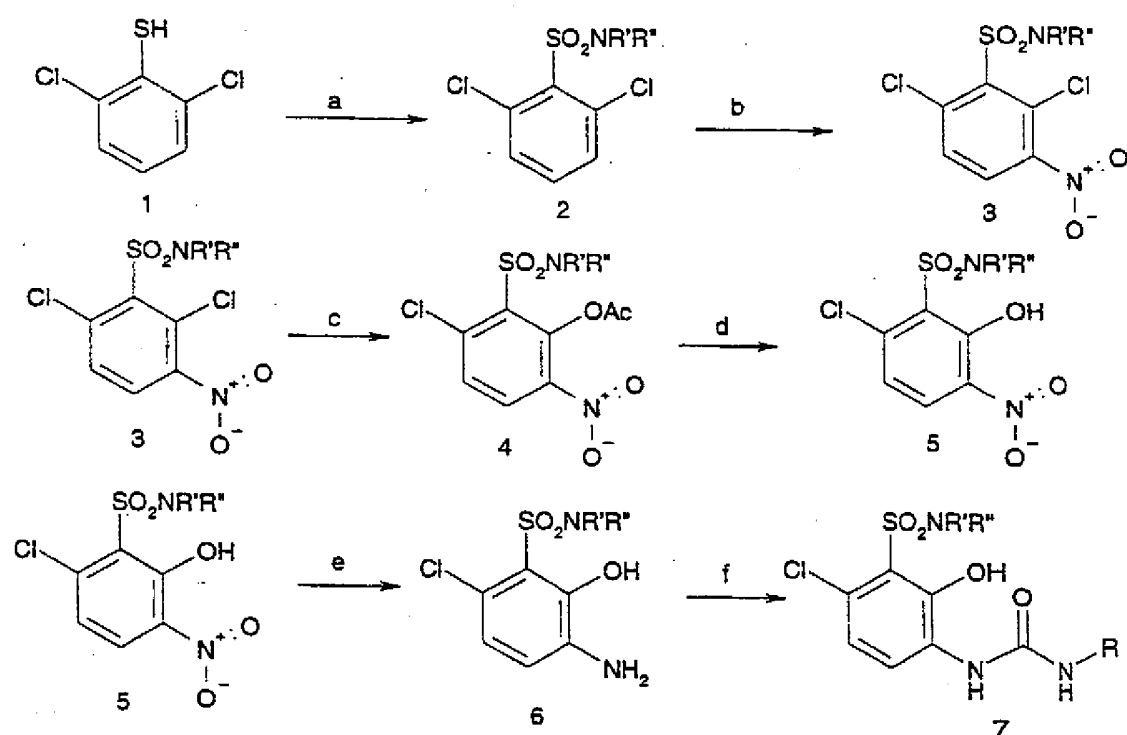
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Způsoby přípravy

Sloučeniny obecných vzorců I až VII lze obdržet použitím způsobů přípravy, z nichž některé jsou znázorněné ve schématech níže. Způsoby přípravy v těchto schématech jsou použitelné pro přípravu sloučenin obecných vzorců I a VII s řadou různých skupin R, R₁ a Z, které reagují s použitím případných substituentů, které jsou vhodným způsobem chráněné pro dosažení kompatibility s reakcemi, které se zde popisují. Následné odstranění chránících skupin v těchto případech poskytuje sloučeniny obecně popisované povahy. Když se vytvoří jádro močoviny, lze další sloučeniny těchto vzorců připravit s použitím standardních způsobů pro interkonverzi funkčních skupin dobře známých v oboru.

Schéma 1

27.08.01

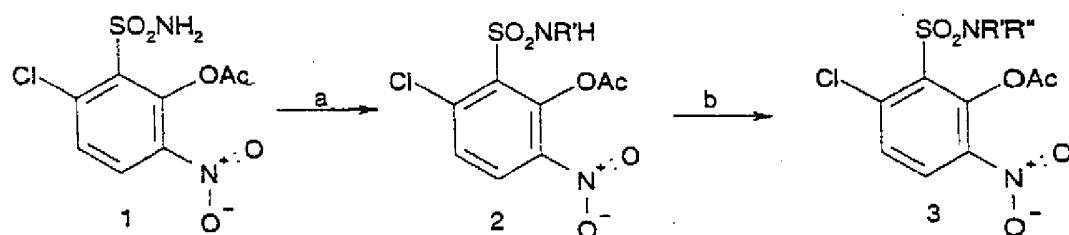


a) i) NCS, AcOH, H₂O, ii) NRR''H, pyr b) H₂SO₄, HNO₃ c) NaOAc, 18-crown-6 d) H₂SO₄, MeOH e) Pd/C, H₂ f) RCNO, DMF

Požadovaná 4-chlor-N-(3-sulfonamido-2-hydroxy-fenyl)-N''-fenylmočovina se může připravit z komerčně dostupného 2,6-dichlorthiofenolu s použitím způsobu znázorněného ve schématu 1. Thiol se může oxidovat na odpovídající sulfonylhalid s použitím halogenačního prostředku, jako je NCS, NBS, plynný chlor nebo plynný brom, za přítomnosti protického rozpouštědla, jako je voda, kyselina octová nebo alkohol či jejich kombinace. Výtěžek lze zvýšit pufovacím prostředkem, jako je octan sodný či draselný v reakční směsi a reakce se provádí při teplotě místnosti nebo za nižší teploty. Odpovídající sulfonylhalid lze poté kondenzovat s aminem za přítomnosti báze, jako je pyridin, triethylamin, uhličitán draselný nebo hydrid sodný s vytvořením analogického sulfonamidu 2 - schéma 1. Dichlorsulfonamid 2 - schéma 1 lze ni-

trovat s použitím silných nitračních prostředí, jako je kyselina dusičná v kyselině sírové, s vytvořením aromatické nitrosloučeniny 3 - schéma 1. Chlor v poloze ortho k nitroskupině lze selektivně hydrolyzovat s použitím acetatu, jako je octan sodný, za přítomnosti korunového etheru, jako je 18-crown-6 s vytvořením acetatu 4 - schéma 1. Acetátovou skupinu lze hydrolyzovat za kyselých podmínek v alkoholovém rozpouštědle, jako je methanol či ethanol, s katalytickým množstvím kyseliny s vytvořením fenolu 5 - schéma 1. Nitroskupinu lze redukovat za podmínek dobře známých v oboru, jako je použití vodíku a palladia na uhlíku, chloridu cínatého v methanolu, zinku v kyselině octové nebo thiolu, s vytvořením odpovídajícího anilinu 5 - schéma 1. Anilin lze poté kopulovat s komerčně dostupným isokyanatem nebo thioisokyanatem s vytvořením žádané močoviny nebo thiomčoviny. Alternativně lze žádané isokyanaty obdržet kondenzací aminu s trifosgenem za přítomnosti báze (jako je uhličitan draselný) nebo reakcí karboxylové kyseliny s difenylfosforazidem za přítomnosti báze (jako je triethylamin).

Schéma 2

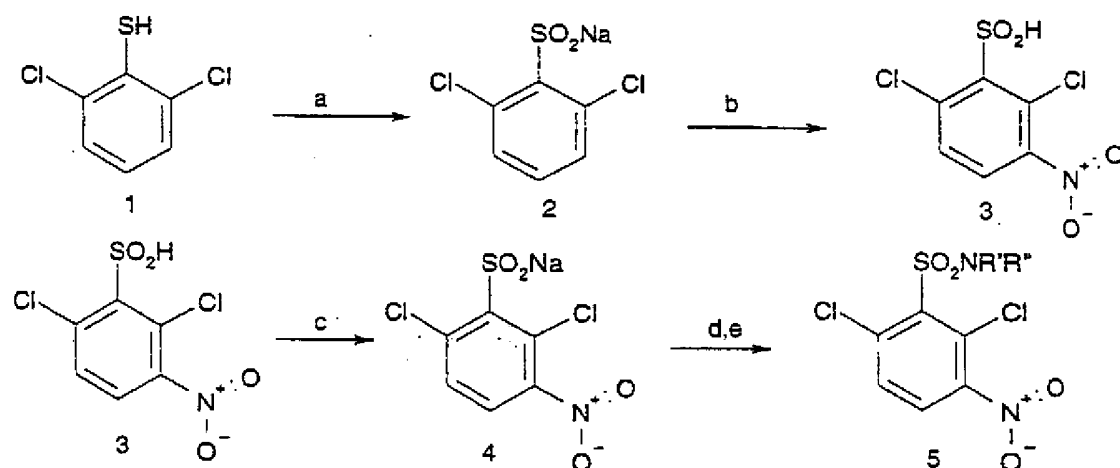


a)NaH, RX b)NaH R''X

Pokud se sulfonamid 1 - schéma 2 (3 - schéma 1) zbaví funkční skupiny, $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$, může se poté opatřit funkční skupinou podle požadavku alkylací. Sulfonamid se deprotonuje s použitím báze, jako je hydrid sodný, a poté se alkyluje s použitím alkylhalidu, jako je benzylbromid nebo methyljodid, s vytvořením sloučeniny 2 - schéma 2. Sulfonamid lze poté alkylovat podruhé s použitím hydridu sodného a dalšího alkylhalidu s vytvořením sloučeniny 3 - schéma 2. Tuto sloučeninu lze převést na požadovanou močovinu s použitím způsobu vypracovaného ve schématu 1.

Schéma 3

27.08.01



a) i) NCS, AcOH, H₂O ii) NaOH MeOH b) H₂SO₄, HNO₃ c) NaOH MeOH d) PCl₅, POCl₃
e) NHRR', Et₃N

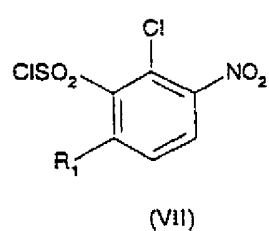
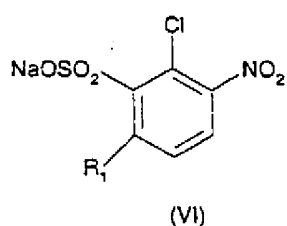
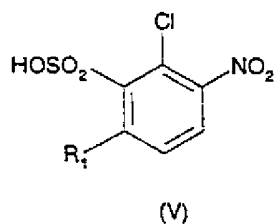
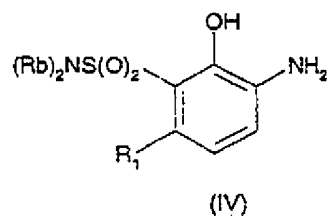
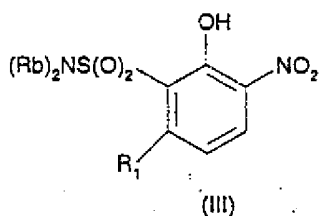
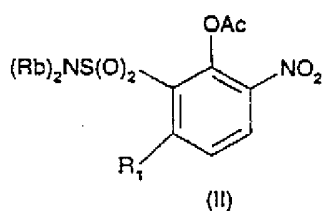
Alternativní způsob pro obdržení sloučeniny 5 - schéma 3 (3 - schéma 1) se popisuje výše ve schématu 3, kde lze komerčně dostupný 2,6-dichlorthiol oxidovat na sulfonylhalid s použitím halogenačního prostředku, jako je NCS, NBS, chlor nebo brom, za přítomnosti protického rozpouštědla, jako je alkohol, kyselina octová nebo voda. Sulfonylhalid lze hydrolyzovat s použitím hydroxidu kovu, jako je hydroxid sodný nebo draselný s vytvořením odpovídající soli sulfonové kyseliny. Tato sulfonová kyselina se poté může nitrovat za nitračních podmínek, jako je použití kyseliny dusičné v rozpouštědle silné kyseliny, jako je kyselina sírová, s obdržением kyseliny nitrofenylsulfonové 3 - schéma 3. Sulfonovou kyselinu 3 - schéma 3, lze převést na sulfonamid 5 - schéma

27.08.01

3 s použitím třístupňové reakce zahrnující vytvoření soli kovu s použitím báze, jako je hydroxid sodný, hydrid sodný nebo uhličitán sodný s obdržením sloučeniny 4 - schéma 3. Sůl sulfonové kyseliny se poté převede na sulfonylchlorid s použitím chloridu fosforečného nebo oxychloridu fosforečného jako rozpouštědla. Sulfonylchlorid lze poté převést na odpovídající sulfonamid s použitím žádaného aminu $\text{HNR}'\text{R}''$ v triethylaminu při teplotách od -78°C do 60°C s obdržením odpovídajícího sulfonamidu 5 - schéma 3 (3 - schéma 1). Sulfonamid 5 - schéma 3 lze dále zpracovat způsoby obsaženými ve schématu 1. Tento způsob se neomezuje na 2,6-dichlorfenylthiol, může se též použít na 2,6-difluorfenylthiol, 2,6-dibromfenylthiol a 2,6-dijodfenylthiol. Halogeny v těchto sloučeninách lze převést na odpovídající kyanosloučeniny, aminosloučeniny, thioly nebo alkoxysloučeniny nukleofilními vytěsňovacími reakcemi s použitím nukleofilních prostředků, jako jsou alkylthiolaty, alkoxidy, aminy a kyanidy. Halogeny lze též dále opatřit funkční skupinou spojováním na palladiu a karbonylačními reakcemi dobře známými v oboru s obdržením odpovídajících amidových, karbonylových, alkenylových, alkylových, fenylových a heterocyklických substituovaných produktů podle obecných vzorců I až VII.

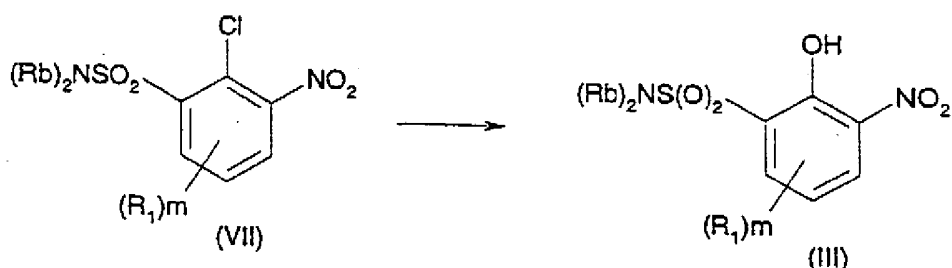
Nové meziprodukty podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecných vzorců II, III, IV, V, VI a VII.

27.08.01



ve kterých R_1 není atomem vodíku.

Nové syntetické kroky popisované v tomto vynálezu zahrnují převedení chlorované sloučeniny obecného vzorce VII na fenol obecného vzorce III s použitím octanu sodného a 18-C-6 s následnou hydrolyzou kyselinou sírovou a methanolem a stejnou transformaci dosaženou v jednom kroku s použitím hydridu sodného a vody v tetrahydrofuranu.



Další nový syntetický krok zahrnuje nitraci sulfonové kyseliny nebo sodné soli obecného vzorce VIII na nitrosloučeninu obecného vzorce IX s použitím kyseliny dusičné v kyselině sírové.

R = H nebo Na.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález se dále popisuje s odkazem na následující příklady, které jsou pouze ilustrativní a nezamýšlejí se tak, aby představovaly omezení rozsahu tohoto vynálezu. Veškeré teploty se udávají ve stupních Celsia, veškerá rozpouštědla jsou o nejvyšším dosažitelném stupni čistoty a veškeré reakce probíhají za bezvodých podmínek v atmosféře argonu, pokud se neuvádí jinak.

V těchto příkladech se všechny teploty vyjadřují ve stupních Celsia. Hmotnostní spektra se měří na hmotnostním

spektrometru VG Zab s použitím ostřelování rychlými atomy, pokud se neuvádí jinak. Spektra ^1H -NMR se zaznamenávají při 250 MHz s použitím Brukerova spektrometru AM 250 nebo AM 400. Uvedené multiplicity jsou: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplot a br znamená široký signál. Sat znamená nasycený roztok, eq znamená podíl molárního ekvivalentu reagující složky vzhledem k základní reakční složce. Purifikace, výtěžky a spektrální charakteristiky pro každou jednotlivou sloučeninu se popisují níže.

Příklad 1

Příprava sodné soli N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonyl-fenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)močoviny

2,6-Dichlorbenzensulfonylchlorid

Do směsi 200 ml kyseliny octové, vody a dichlormethanu (objemový poměr 3/1/4) se přidá 2,6-dichlorbenzenthioi (10 g, 55,8 mmol), N-chlorsuccinimid (37,28 g, 279 mmol) a octan draselný (2,29 g, 27,9 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě 0 °C a poté se udržuje při teplotě místnosti přes noc. Směs se poté zředí 200 ml dichlormethanu a promyje vodou (3x 100 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením žádaného produktu (11 g, 80 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,57 (d, 2H), 7,47 (t, 1H).

2,6-Dichlorbenzensulfonamid

Roztok 2,6-dichlorbenzensulfonylchloridu (10,50 g, 42,77 mmol) ve 100 ml pyridinu se přidává po kapkách do 100

27.08.01

ml pyridinu při promývání roztoku bezvodým plynným amoniakem. Po 4 h při teplotě 0 °C se směs okyselí na pH>1 6N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (8,69 g, 90 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 225,0, 227,1 (M⁺).

2,6-Dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Do roztoku 2,6-dichlorbenzensulfonamidu (7,8 g, 34,5 mmol) ve 30 ml koncentrované kyseliny sírové se při 0 °C přidává po kapkách kyselina dusičná (1,74 ml, 41,4 mmol). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 h a poté se přidá 200 ml vody s obdržením sraženiny. Výsledná směs se zfiltruje. Bílá tuhá látka se oddělí, promyje vodou a vysuší ve vakuu s obdržením požadovaného produktu (7,17 g, 76 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

2-Acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamidu (2,04 g, 7,5 mmol), octanu sodného (2,21 g, 22,5 mmol) a 18-crown-6 (5,95 g, 22,5 mmol) v 50 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu 45 °C po dobu 7 d. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 50/49/1) poskytuje požado-

27.08.01

vaný produkt (1,67 g, 76 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 293,1, 295/1
(M⁺).

6-Chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (1,72 g, 5,83 mmol), chlortrimethylsilanu (2 ml) a dýmavé kyseliny sírové (0,5 ml) v methanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou. Organická vrstva se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (1,0 g, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 251,1, 253,2
(M⁺).

3-Amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku 6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (1,1 g, 4,36 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (500 mg). Směs se promývá proudem argonu a poté se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 4 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením požadovaného produktu (0,9 g, 93 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 221,1, 223,1
(M⁺).

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlor-fenyl)močovina

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (0,88 g, 3,9 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (0,62 ml, 4,6 mmol) v 5 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70 až 50/50) s následným překrystalováním z dichlormethanu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (1,18 g, 74 %) o teplotě tání 241 až 242 °C.

N-(2-Bromfenyl)-N'-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonyl-fenyl)močovina

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (65 mg, 0,29 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (45 µl, 0,36 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemové poměry 30/70 až 40/60) poskytuje požadovaný produkt (50 mg, 41 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 418,2, 420,2, 422,2 (M⁺).

Sodná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

K roztoku N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (1,47 g, 59 mmol) ve 150 ml acetonu se přidá 2,46 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (1,45 M). Směs se míchá po dobu 16 h při teplotě místnosti a

27.08.01

rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje z acetonu a dichlormethanu s obdržením požadovaného produktu (1,41 g, 91 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (s, 2H), 8,01 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,05 (d, 1H).

Příklady 2 a 3

Příprava N-[3-(N"-benzylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[3-(N"-benzylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)-močoviny

N-Benzyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

Směs 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (500 mg, 1,69 mmol), uhličitanu draselného (469 mg, 3,39 mmol) a benzylbromidu (0,24 ml, 2,0 mmol) ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 75 °C po dobu 24 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 50/49/1) poskytuje požadovaný produkt (274 mg, 42 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 383,3, 385,3 (M^+).

N-Benzyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok N-benzyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzen-sulfonamidu (225 mg, 0,59 mmol), 0,1 ml chlortrimethylsilanu

27.08.01

a 2 kapky dýmavé kyseliny sírové v ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou. Organická vrstva se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (189 mg, 94 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,92 (d, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,93 (d, 1H), 4,15 (s, 2H).

N-Benzyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku N-benzyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamidu (180 mg, 0,52 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (70 mg). Směs se promyje proudem argonu a poté se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 1 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením požadovaného produktu (140 mg, 85 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,73 (t, 1H), 7,24 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 4,09 (d, 2H).

N-[3-(N"-Benzylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

K roztoku N-benzyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (54 mg, 0,17 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (34 μl , 0,26 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 60/40) poskytuje požadovaný produkt (10 mg, 12 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 498,2, 500,1, 502,1 (M^+).

N-[3-(N"-Benzylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

Roztok N-benzyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (80 mg, 0,26 mmol) a 2-bromfenylisokyanatu (47 μ l, 0,38 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržáním surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70 až 70/30) poskytuje požadovaný produkt (80 mg, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 508,1, 510,2, 512,2 (M^+).

Příklady 4 a 5

Příprava N-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

N,N-dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Ke směsi 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (300 mg, 1,02 mmol) a a hydridu sodného (122 mg, 3,06 mmol) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá jodmethan (0,64 ml, 10,2 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Výsledná směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny

27.08.01

chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyse-lina octová (objemový poměr 50/49/1) poskytuje požadovaný produkt (140 mg, 49 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,05 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,87 (s, 6H).

N,N-Dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku N,N-dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-benzensulfonamidu (140 mg, 0,50 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (50 mg). Směs se promyje proudem vodíku a poté se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 1,5 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením požadovaného produktu (100 mg, 80%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,82 (s, 6H).

N-[4-Chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'--(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N,N-dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (80 mg, 0,32 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (50 μl , 0,38 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 20/80) s následným překrystallováním ze směsi ethylacetatu s hexanem poskytuje požadovaný

27.08.01

produkt (63 mg, 45 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 2,87 (s, 6H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

Roztok N,N-dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (80 mg, 0,32 mmol) a 2-bromfenylisokyanatu (47 μl , 0,38 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 20/80) s následným překrystalováním z ethylacetatu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (88 mg, 62 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 446,2, 448,3, 450,3 (M^-).

Příklady 6 a 7

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)fenyl]-močoviny

N-Methyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

Ke směsi 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (300 mg, 1,02 mmol) a hydridu sodného (53 mg, 1,32 mmol) v

27.08.01

10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá jodmethan (70 μ l, 1,12 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 66 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 50/49/1) poskytuje požadovaný produkt (185 mg, 59 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 307,3, 309,3
(M⁻).

N-Methyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok N-methyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzen-sulfonamidu (170 mg, 0,55 mmol), 0,5 ml chlortrimethylsilanu a 3 kapek dýmavé kyseliny sírové v ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou. Organická vrstva se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (160 mg, >100 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 265,2, 267,2
(M⁻).

N-Methyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku N-methyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamidu (140 mg, 0,53 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (60 mg). Směs se promyje proudem argonu, poté se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 1,5 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením požadovaného

27.08.01

produktu (160 mg, >100 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,95 (široký s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 2,48 (d, 3H).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N-methyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (70 mg, 0,29 mmol) a 2,3 dichlorfenylisokyanatu (57 μl , 0,44 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 66 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) poskytuje požadovaný produkt (60 mg, 49 %, tři stupně).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 422,3, 424,3, 426,3 (M^-).

N'-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Roztok N-methyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamidu (70 mg, 0,29 mmol) a 2-bromfenylisokyanatu (55 μl , 0,44 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 66 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) poskytuje požadovaný produkt (85 mg, 67 %, tři stupně).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 432,2, 434,2,

436,3 (M^-).

Příklady 8, 9, 10 a 11

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(methoxykarbonyl)-methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny
N-[3-[N"-[2-(karboxymethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-aminosulfonyl]fenyl]močovina a N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[2-(karboxymethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]močovina

N-[2-(Methoxykarbonyl)methyl]-2-acetyl-6-chlor-3-nitro-benzensulfonamid

Ke směsi 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (300 mg, 1,02 mmol) a hydridu sodného (81 mg, 2,02 mmol) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá methylbromacetat (106 μ l, 1,12 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 20 h s následným přidáním dalšího hydridu sodného (81 mg, 2,02 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 66 h. Výsledná směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytuje elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 60/30/1) požadovaný produkt (350 mg, 95 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,76 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

27.08.01

N-[2-(Methoxykarbonyl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok N-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (350 mg, 0,95 mmol), 0,5 ml chlortrimethylsilanu a 3 kapky dýmavé kyseliny sírové v methanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou. Organická vrstva se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (182 mg, 59 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 323,0, 325,0 (M⁺).

N-[2-(Methoxykarbonyl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku N-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (170 mg, 0,52 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (80 mg). Směs se promyje proudem vodíku a poté se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 3 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením směsi žádaného produktu a nečistoty. Směs se použije pro další krok bez dalšího čištění.

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8,00 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-3-amino-6-

27.08.01

-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (0,26 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (41 μ l, 0,31 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 40/60) poskytuje požadovaný produkt (35 mg, 28 % ve dvou stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 479,9, 482,0, 483,9 (M^+).

N-3-[N"-[2-(Karbokymethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Směs N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(methoxykarbonyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny (20 mg, 0,041 mmol) a monohydrátu hydroxidu lithného (40 mg, 0,95 mmol) v 5 ml methanolu (95 %) se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové s obdržením bílé sraženiny. Výsledná směs se poté zfiltruje, bílá tuhá látka se oddělí a vysuší ve vakuu s obdržením požadovaného produktu (15 mg, 78 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 465,9, 467,9, 469,9 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(methoxykarbonyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Roztok N-[2-(methoxykarbonyl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (0,26 mmol) a 2-bromfenylisokyanatu (38 μ l, 0,31 mmol) ve 2 ml N,N-dimethyl-

27.08.01

formamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) poskytuje požadovaný produkt (40 mg, 31 % ve dvou stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 489,9, 491,9, 493,9 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-3-[N"-[2-(karboxymethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Směs N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(methoxykarbonyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny (15 mg, 0,03 mmol) a monohydrátu hydroxidu lithného (20 mg, 0,48 mmol) v 5 ml methanolu (95 %) se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové s obdržením bílé sraženiny. Výsledná směs se poté zfiltruje, bílá tuhá látka se oddělí a vysuší ve vakuu s obdržením požadovaného produktu (10 mg, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 476,1, 478,1, 490,1 (M^+).

S použitím způsobů analogických způsobům popsaným výše se připraví následující sloučeniny.

Příklad 12

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2-chlor-fenyl)močovina

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (40

27.08.01

mg, 0,18 mmol) a 2-chlorfenylisokyanatu (33 mg, 0,22 mmol) v 1 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) s následujícím překrystalováním z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (30 mg, 44 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 374,3, 376,1 (M⁻).

Příklad 13

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-fenylmočovina

Podle obecného způsobu pro tvorbu močoviny popsaného v příkladu 12 se podrobí 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid (40 mg, 0,18 mmol) a fenylisokyanat (32 mg, 0,27 mmol) kopulační reakci s vytvořením požadované močoviny (25 mg, 41 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 340,3, 342,3 (M⁻).

Příklad 14

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2-fenoxy-fenyl)močovina

Podle obecného způsobu pro tvorbu močoviny popsaného v příkladu 12 se podrobí 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid (40 mg, 0,18 mmol) a 2-fenoxyfenylisokyanat (46 mg, 0,22 mmol) kopulační reakci s vytvořením požadované mo-

čoviny (41 mg, 52 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_4$): δ 10,69 (s, 1H), 9,25 (2, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,18 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (m, 8H), 6,84 (d, 1H).

Příklady 15 a 16

Příprava sodné soli N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močoviny

Následuje obecný způsob tvorby sulfonamidu.

N-(2-Methoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

K roztoku 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchloridu (600 mg, 2,06 mmol) v 15 ml dichlormethanu se při -78°C přidává po kapkách roztok 2-methoxyethylaminu (155 mg, 2,06 mmol) a triethylaminu (770 μl , 5,15 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Směs se zahřívá na teplotu místnosti a míchá po dobu 16 h. Směs se okyselí na $\text{pH} > 1$ 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se poté odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) poskytuje požadovanou látku (640 mg, 94 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 327,1, 329,1 (M^-).

Následuje obecný způsob hydrolýzy dichlorsulfonamidu

27.08.01

na fenol.

N-(2-Methoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Směs N-(2-methoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamidu (490 mg, 1,49 mmol), 60% hydridu sodného (179 mg, 4,47 mmol) a vody (27 μ l, 1,49 mmol) se zahřívá na teplotu 35 °C pod atmosférou argonu po dobu 3 d, Reakční směs se sleduje nukleární magnetickou resonancí ^1H NMR. Přidá se 0,1 ekvivalentu vody ke směsi v době, kdy reakce není ukončená. Rozpouštědlo se odpaří v době, kdy je reakce téměř ukončená, jak ukazuje ^1H NMR. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytuje elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 40/58/2) požadovaný produkt (270 mg, 58 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 309,1, 311,1 (M^+).

Následuje obecný způsob hydrogenace nitrosloučeniny na anilin.

N-(2-Methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku N-(2-methoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (260 mg, 0,84 mmol) v ethylacetatu se přidá 10% palladium na uhlíku (100 mg). Směs se promývá proudem argonu a poté se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 3 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje celitem a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením

27.08.01

požadovaného produktu (210 mg, 89 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 281,1, 283,1 (M^+).

Následuje obecný způsob tvorby močoviny.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N-(2-methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (772 mg, 2,75 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (560 mg, 3,03 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) s následným překrystalováním z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (720 mg, 56 %).

Elementární analýza: teoretické množství (%) - C 41,00, H 3,44, N 8,96, nalezené množství (%) - C 40,77, H 3,28, N 8,83.

Následuje obecný způsob tvorby sodné soli.

Sodná sůl N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

K roztoku N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (307 mg, 0,66 mmol) ve 30 ml acetonu se přidá 1,20 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (0,54 M). Směs se míchá po dobu

16 h při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu s obdržáním požadovaného produktu (288 mg, 89 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 3,36 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu přípravy močoviny popsaného v příkladu 15 se N-(2-methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (140 mg, 0,50 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (119 mg, 0,60 mmol) podrobí kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (174 mg, 72 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 476,0, 478,0, 479,9 (M^+).

Příklad 17

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(3-karboxyethylamino-sulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

a) N-(3-Ethoxykarbonylethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,5 g, 5,17 mmol), ethylester β -alaninu (0,95 ml, 6,2 mmol) a triethylamin (1,8 ml, 12,9 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (1,8 g, 94 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 370 (M-H)⁻.

b) N-(3-Karboxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(3-ethoxykarbonyl-ethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,82 g, 4,9 mmol), hydrid sodný (60 %, 588 mg, 14,7 mmol) a voda (106 mg, 5,88 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (1,0 g, 63 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 323,5 (M-H)⁻.

c) N-(3-Karboxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 se N-(3-karboxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid (100 mg, 0,3 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (100 mg) s vytvořením požadovaného produktu (62 mg, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 293,5 (M-H) .

d) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-karboxyethylaminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(3-karboxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (62 mg, 0,21 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (42 mg, 0,21 mmol) kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (35 mg, 34 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 491,7 (M-H)⁻.

Příklady 18, 19 a 20

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

a) N-isopropyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,5 g, 5,17 mmol), isopropylamin (0,44 ml, 5,17 mmol) a triethylamin (1,08 ml, 7,76 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (1,3 g, 81 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 312 (M-H)⁻.

b) N-isopropyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-isopropyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,3 g, 4,15 mmol), hydrid sodný (60%, 500 mg, 12,45 mmol) a voda (89 mg, 4,98 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (0,7 g, 57 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 293,5 (M-H)⁻.

c) N-isopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v

příkladu 15 se redukuje N-isopropyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (0,7 g, 2,38 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (0,7 g) s vytvořením požadovaného produktu (0,62 g, 98 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 263,5 (M-H)⁻.

d) N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-isopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,88 ml) a 2-bromfenylisokyanat (174 mg, 0,88 mmol) kopulační reakci s vytvořením požadované močoviny (110 mg, 29 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 461,7 (M-H)⁻.

d) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se N-isopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (188 mg, 0,75 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (141 mg, 0,75 mmol) podrobí kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (104 mg, 32 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 451,7 (M-H)⁻.

f) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v

27.08.01

příkladu 15 se N-isopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,88 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (135 mg, 0,88 mmol) podrobí kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (110 mg, 32 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 417,1 (M-H)⁻.

Příklad 21

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl]-N'-(2-methoxyfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 12 se 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (40 mg, 0,18 mmol) a 2-methoxyfenylisokyanat (32 mg, 0,22 mmol) podrobí kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (23 mg, 34 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 370,3, 372,1 (M⁻).

Příklad 22

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-methylenedioxyfenyl)močovina

Kyselina 2,3-(methylenedioxy)benzoová

Roztok 2,3-(methylenedioxy)benzaldehydu (160 mg, 1,06 mmol), uhličitanu draselného (960 mg, 6,9 mmol) a 2,4 ml peroxidu vodíku (30 až 32 hmotnostních % ve vodě) v 10 ml methanolu se míchá po dobu 16 h při teplotě místnosti. Směs se promyje diethyletherem. Vodná vrstva se okyselí 1N vodným

roztokem kyseliny chlorovodíkové na $\text{pH} > 1$ a poté se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a poté se odpaří s obdržením požadovaného produktu (170 mg, 96 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 164,8 (M^+).

N-(4-Chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-methylenedioxyphenyl)močovina

Směs kyseliny 2,3-(methylenedioxy)benzoové (170 mg, 1,02 mmol), difenylfosforylazidu (338 mg, 1,23 mmol) a triethylaminu (0,17 ml, 1,23 mmol) se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 d. Směs se odpaří. Ke zbytku v 1 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (40 mg, 0,18 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 50/50) poskytuje požadovaný produkt (40 mg, 10 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 386,2, 388,2 (M^+).

Příklad 23

N-(2-Benzyloxyphenyl)-N'-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 12 se podrobí 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid (52 mg, 0,23 mmol) a 2-benzyloxyfenylisokyanat (40 mg, 0,17 mmol) kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (20 mg, 26 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 446,2, 448,3, 450,2 (M^+).

Příklad 24

N-[3-(N"-Allylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-Allyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

Směs 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (150 mg, 0,51 mmol), uhličitanu draselného (84 mg, 0,61 mmol) a allylbromidu (0,18 ml, 2,0 mmol) ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 4 d. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem. Rozpouštědlo se odpaří s obdržením surové látky. Chromatografie na sloupci silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 50/49/1) poskytuje požadovaný produkt (40 mg, 12 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 333,3, 335,2 (M^+).

N-Allyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok N-allyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (30 mg, 0,09 mmol), 0,1 ml chlortrimethylsilanu a 2 kapky dýmavé kyseliny sírové v ethanolu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou. Organická vrstva se poté vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením požadovaného produktu (26 mg, 100 %).

27.08.01

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,01 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,62 (m, 2H).

N-Allyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Roztok N-allyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamidu (25 mg, 0,09 mmol) a dihydrátu chloridu cínatého (101 mg, 0,44 mmol) v 5 ml ethanolu se míchá při teplotě místnosti. Směs se odpaří, zbytek se zředí ethylacetatem a 10% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří s obdržením surového produktu (20 mg), který se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 263,1, 265,2 (M^-).

N-[3-(N"-Allylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok surového N-allyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (20 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanatu (12 μl , 0,09 mmol) v 1 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 h. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 30/70) poskytuje požadovaný produkt (10 mg, 29 % ve dvou stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 450,2, 452,2, 454,1 (M^-).

Příklad 25

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-trifluorethyl)-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Kyselina 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonová

K roztoku 2,6-dichlorbenzensulfonylchloridu (35,53 g, 0,146 mol) v methanolu (600 ml) se přidá hydrát hydroxidu lithného (12,64 mg, 0,301 mol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 h. Reakční směs se zfiltruje pro odstranění suspendovaných tuhých složek a odpaří. Výsledná tuhá látka se vysuší ve vakuu přes noc pro odstranění zbytku methanolu. Tuhá látka se poté rozpustí v kyselině sírové (300 ml) a ochladí v ledové lázni. Roztok kyseliny sírové (35 ml) a kyseliny dusičné (13,2 ml) se pomalu přidává k této reakční směsi v průběhu 90 min. Reakční směs se ponechá ohřát přes noc na teplotu místnosti a poté se pomalu vylije do ledové vody (1200 ml) a extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením kyseliny 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonové (44,35 g, 99 %) ve formě dihydrátu.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 270 (M-H)⁺

2,6-Dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid

Hydroxid draselný (12,07 g, 0,215 mol) se přidá k roztoku dihydrátu kyseliny 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonové (44,35 g, 0,144 mol) v methanolu (850 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 14 h. Reakční směs se odpaří a zbývající tuhá látka se suší přes noc ve vakuu. K ní se přidá chlorid fosforečný (30,00 g, 0,144

27.08.01

mol), poté oxychlorid fosforečný (475 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a odpaří. Výsledná směs se vyjme ethylacetatem a ochladí v ledové lázni. K reakční směsi se pomalu přidávají kousky ledu pro potlačení zbývajících chloridu fosforečného. Když se přestanou tvořit bublinky, přidá se voda a reakční směs se extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením 2,3-dichlor-3-nitrobenzensulfonfylchloridu (40,42 g, 97 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

N-(2-trifluorethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonfylchlorid (560 mg, 1,93 mmol), 2-trifluorethylaminhydrochlorid (261 mg, 1,93 mmol) a triethylamin (0,89 ml, 5,79 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (490 mg, 72 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 351,1, 353,1 (M^-).

N-(2-trifluorethyl)-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

K roztoku N-(2-trifluorethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamidu (130 mg, 0,36 mmol) v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 60% hydrid sodný (43 mg, 1,08 mmol) a methanol (15 μl , 0,36 mmol). Směs se míchá po dobu 16 h při teplotě místnosti. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikage-lu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 49/50/1) poskytuje požadovaný produkt (44 mg, 33 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 331,1, 335,1
(M^+).

N-(2-trifluorethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje N-(2-trifluorethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (40 mg, 0,12 mmol) vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (20 mg) s vytvořením požadovaného produktu (36 mg, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 303,1, 305,1
(M^+).

N-([4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-trifluorethyl)amino-sulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(2-trifluorethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (36 mg, 0,12 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (27 mg, 0,14 mmol) kopulační reakci s tvorbou požadované močoviny (23 mg, 38 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,28 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,79 (m, 2H).

Příklad 26 a 27

Příprava N-(2,3-dichlorfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-(N''-fenylaminosulfonyl)fenyl]močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-(N''-fenylaminosulfonyl)fenyl]močoviny

27.08.01

N-Fenyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (540 mg, 1,85 mmol), anilin (173 mg, 1,85 mmol) a triethylamin (0,61 ml, 5,55 mmol) s tvorbou požadovaného produktu (130 mg, 20 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,15 (m, 3H).

N-Fenyl-2-hydroxy-6-methoxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 25 reaguje N-fenyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (130 mg, 0,37 mmol) 60% hydrid sodný (44 mg, 1,11 mmol) a methanol (15 μl , 0,37 mmol). Surová směs (70 mg) se použije v dalším kroku bez purifikace.

N-Fenyl-3-amino-2-hydroxy-6-methoxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje surový N-fenyl-2-hydroxy-6-methoxy-3-nitrobenzensulfonamid (70 mg) vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (35 mg). Surová směs se použije v dalším kroku bez čištění.

N-(2,3-Diochlorfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-(N"-fenylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-fenyl-3-amino-2-hydroxy-6-

-methoxybenzensulfonamid a 2,3-dichlorfenylisokyanat (43 mg, 0,23 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (3,5 mg, 4 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 480,2, 482,1 (M⁻).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-(N"-fenylamino-sulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-fenyl-3-amino-2-hydroxy-6-methoxybenzensulfonamid a 2-bromfenylisokyanat (46 mg, 0,23 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (5,0 mg, 5,6 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 490,1, 492,1 (M⁻).

Příklady 30 a 31

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)fenyl]močoviny a a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

2,6-Dichlor-1-(4-morfolinylsulfonyl)-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (500 mg, 1,72 mmol), morfolin (150 mg, 1,72 mmol) a triethylamin (479 μ l, 3,44 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (430 mg, 73 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 341,0 (M^-).

6-Chlor-2-hydroxy-1-(4-morfolinylsulfonyl)-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-1-(4-morfolinylsulfonyl)-3-nitrobenzen (410 mg, 1,20 mmol), 60% hydrid sodný (144 mg, 3,6 mmol) a voda (26 μ l, 1,44 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (220 mg, 57 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 321,1, 323,1 (M^-).

4-Chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)anilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-2-hydroxy-1-(4-morfolinylsulfonyl)-3-nitrobenzen (210 mg, 0,65 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (100 mg) s vytvořením požadovaného produktu (180 mg, 95 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,28 (m, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,30 (t, 4H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)anilin (90 mg, 0,31 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (46 μ l, 0,37 mmol) kopulační reakci s obdržáním požadované močoviny (81 mg, 53 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 487,76, 489,75, 491,74 (M^-).

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)fenyl]-N'-
-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)anilin (90 mg, 0,31 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (70 μ l, 0,37 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (77 mg, 52 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 477,68, 479,72, 481,63 (M^-).

Příklady 32 a 36

Příprava N-[3-[N"-(3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl)amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny a trifluoracetatu N-[3-[N"-(3-aminopropyl)amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny

N-[3-(terc.Butoxykarbonylamino)propyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,0 g, 3,44 mmol), terc.butyl-N-(3-aminopropyl)-karbamat (0,60 mg, 3,44 mmol) a triethylamin (960 μ l, 6,88 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,44 g, 98 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 426,1, 428,1,

430,1 (M-H)⁻.

N-[3-(terc.Butoxykarbonylamino)propyl]-6-chlor-2-hydroxy-
-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (450 mg, 1,05 mmol), 60% hydrid sodný (168 mg, 4,2 mmol) a voda (21 μ l, 1,15 mmol) s obdržením požadovaného produktu (250 mg, 58 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 408,1, 410,1 (M-H)⁻.

N-[3-(terc.Butoxykarbonylamino)propyl]-3-amino-6-chlor-
-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (250 mg, 0,61 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (100 mg) s vytvořením požadovaného produktu (220 mg, 95 %).

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 6,82 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

N-[3-[N''-[3-(terc.Butoxykarbonylamino)propyl]-amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-
močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (110 mg,

0,29 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (65 mg, 0,35 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (90 mg, 55 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 565,64, 567,74, 569,60 (M^+).

Následuje obecný způsob odstranění chránicí skupiny Boc.

Trifluoracetat N-[3-[N"-[3-(terc.butoxykarbonylamino)-propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Roztok N-[3-[N"-[3-(terc.butoxykarbonylamino)-propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (33 mg, 0,058 mmol) v 1 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí methanolem a odpaří. Tento krok se opakuje dvakrát s obdržením surové látky. Překrystalování z methanolu a vody poskytuje požadovaný produkt (23 mg, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 466,7, 470,8 (M^+).

Příklady 33, 34 a 35

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-močoviny, trifluoracetatu N-[3-[N"-[3-(aminopropyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)-močoviny a hydrochloridu N-[3-[N"-[3-(aminopropyl)amino-

sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)-
močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[3-(terc.butoxykarbonylamino)-
amino)propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-
močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v
příkladu 15 se podrobí N-[3-(terc.butoxykarbonylamino)-
propyl]3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (110 mg,
0,29 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (69 mg, 0,35 mmol)
kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (140 mg, 84
%).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 575,53, 577,61,
579,62 (M⁻).

Trifluoracetat N-[3-[N''-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu pro odstranění chránící
skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-(2-bromfenyl)-
-N'-[3-[N''-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]aminosulfo-
nyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina (21 mg, 0,036 mmol)
míchá v 1 ml kyseliny trifluoroctové s obdržením požadované-
ho produktu (16 mg, 75 %).

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 8,28 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59
(d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,05 (m,
4H), 1,87 (m, 2H).

Hydrochlorid N-[3-[N''-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

Roztok N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-močoviny (59 mg, 0,102 mmol) v 1 ml 4,0 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v 1,4-dioxanu se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 min. Rozpouštědlo se odpaří. Překrystalování z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (45 mg, 85 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 477,0 (M⁺).

Příklad 37 a 38

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močoviny a N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

terc. Butyl-N-(2-aminoethyl)karbamat

Roztok ethylendiaminu (3,0 g, 49,9 mmol), di(terc.-butyl)dikarbonatu (3,63 g, 16,6 mmol) a triethylaminu (6,95 ml, 49,9 mmol) ve 100 ml dichlormethanu se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Směs se zfiltruje pro oddělení tuhé látky vytvořené v průběhu reakce. Filtrát se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a vysuší ve vakuu s obdržením požadovaného produktu (1,79 g, 67 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 160,97 (M⁺).

N-[2-(terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsa-

27.08.01

ného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,0 g, 3,44 mmol), terc.butyl-N-[2-aminoethyl]-karbamát (0,5 g, 3,44 mmol) a triethylamin (0,72 ml, 5,16 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,29 g, 90 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,93 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,12 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

N-[2-(terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)-ethyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,63 g, 3,94 mmol), 60% hydrid sodný (630 mg, 15,8 mmol) a voda (71 μl , 3,94 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (200 mg, 13%).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,10 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

N-[2-(terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 reaguje N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (1,63 g, 3,94 mmol), 60% hydrid sodný (630 mg, 15,8 mmol) a voda (71 μl , 3,94 mmol) s vytvořením požadovaného produktu (200 mg, 13%).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,10 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

N-[2-(terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-

-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (200 mg, 0,51 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (100 mg) s obdržením požadovaného produktu (170 mg, 92 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 6,84 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (170 mg, 0,47 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (92 mg, 0,47 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (120 mg, 49 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 565,0 (M^+).

Trifluoracetat N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu pro odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina (80 mg, 0,14 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (22 mg, 34 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 465,0 (M^+).

Příklady 39 a 42

Příprava trifluoracetátu N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[[4-(terc.-butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]močoviny a trifluoracetátu N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)sulfonylfenyl]močoviny

1-[4-(terc.Butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu přípravy sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (500 mg, 1,72 mmol), terc.butyl-1-piperazinkarboxylat (320 mg, 1,72 mmol) a triethylamin (479 μ l, 3,44 mmol) s obdržením požadovaného produktu (650 mg, 84 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 440,2 (M^+).

1-[4-(terc.Butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje 1-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzen (200 mg, 0,45 mmol), 60% hydrid sodný (54 mg, 1,35 mmol) a voda (8 μ l, 0,45 mmol) s obdržením požadovaného produktu (60 mg, 32 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 420,1, 422,1 (M^+).

27.08.01

3-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 1-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen (256 mg, 0,61 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (120 mg) s obdržáním požadovaného produktu (220 mg, 93 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 6,84 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se 3-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin (110 mg, 0,28 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (67 mg, 0,34 mmol) podrobí kopulační reakci s obdržáním požadované močoviny (60 mg, 36 %).

Elementární analýza: teoretické množství (%)
- C 44,80, H 4,44, N 9,50, nalezené množství (%) - C 44,65, H 4,15, N 9,20.

Trifluoracetat N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)sulfonylfenyl]močoviny

Podle obecného způsobu pro odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina (10 mg, 0,019 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržáním požadovaného produktu (5

27.08.01

mg, 49 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,28 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,33 (m, 4H).

Příklady 40 a 41

Příprava N-[3-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a trifluoracetatu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)-sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[3-[4-(terc.Butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin (110 mg, 0,28 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (64 mg, 0,34 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (34 mg, 25 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 576,65, 578,65, 580,67 (M^+).

Trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)-sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu pro odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-[3-[4-(terc.-butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (20 mg, 0,034 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržením

27.08.01

požadovaného produktu (13,5 mg, 66 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 481,7, 485,7 (M^+).

Příklady 43, 51 a 60

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(3-Methylthiopropyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje

2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2 g, 6,88 mmol), 3-(methylthio)propylamin (0,72 g, 6,88 mmol) a triethylamin (1,92 ml, 13,76 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,07 g, 82 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 7,93 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 3,16 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (m, 2H).

N-(3-Methylthiopropyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(3-methylthiopropyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (1,0 g, 2,78 mmol), 60% hydrid sodný (330 mg, 8,13 mmol) a voda (59 μl , 3,25 mmol) s obdržením požadované-

27.08.01

ho produktu (650 mg, 69 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 339,86, 341,84 (M^+).

N-(3-Methylthiopropyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-(3-methylthiopropyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid (300 mg, 0,88 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (150 mg) s obdržením požadovaného produktu (250 mg, 91 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,63 (m, 2H).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(3-methylthiopropyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (250 mg, 0,80 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (182 mg, 0,97 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (278 mg, 70 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,29 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

27.08.01

Roztok N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthio-propyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (50 mg, 0,10 mmol) a oxonu (93 mg, 0,15 mmol) v acetonitrilu (13 ml) a vodě (7 ml) se míchá po dobu 3 d při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 49/50/1) s následným překrystalováním z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (46 mg, 87 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 527,53, 529,57, 531,55 (M⁺).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthio-propyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (50 mg, 0,10 mmol) a jodistanu sodného (26 mg, 0,12 mmol) v acetonitrilu (6 ml) a vodě (2 ml) se míchá po dobu 3 d při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Překrystalování z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (42 mg, 81 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,32 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,79 (m, 2H).

Příklady 44, 52 a 61

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močoviny,

27.08.01

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(3-methylthiopropyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (250 mg, 0,80 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (191 mg, 0,97 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (300 mg, 74 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,28 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,08 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle způsobu oxidace popsaného v příkladu 51 reaguje N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina (50 mg, 0,10 mmol) a oxon (91 mg, 0,15 mmol) s obdržením požadovaného produktu (41 mg, 77 %).

Elementární analýza: nalezené množství (%) - C 37,58, H 3,37, N 7,59, teoretické množství (%) - C 37,75, H 3,54, N 7,77.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

27.08.01

Podle způsobu oxidace popsaného v příkladu 61 reaguje N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina (50 mg, 0,10 mmol) a jodistan sodný (25 mg, 0,12 mmol) s obdržením požadovaného produktu (8 mg, 16 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 526,0 (M⁺).

Příklady 47, 58, 48 a 59

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N,N-di(2-Methoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,82 g, 6,26 mmol), bis(2-methoxyethyl)amin (830 mg, 6,26 mmol) a triethylamin (1,7 ml, 12,52 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,16 g, 89 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 387,2 (M⁺).

N,N-di-(2-Methoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N,N-di-(2-methoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (800 mg, 2,07 mmol), 60% hydrid sodný (248 mg, 6,21 mmol) a voda (45 μ l, 2,48 mmol) s obdržením požadovaného produktu (420 mg, 55 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 366,89, 368,81 (M^-).

N,N-di-(2-Methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N,N-di-(2-methoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (100 mg, 0,27 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (50 mg) s obdržením požadovaného produktu (80 mg, 87 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 6,85 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 3,21 (s, 6H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N"-di-(2-methoxyethyl)-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N,N-di-(2-methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (40 mg, 0,12 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (23 mg, 0,12 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (39 mg, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 534,6, 536,6 (M^-).

27.08.01

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močovina

Roztok N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny (9,9 mg, 0,018 mmol) a bromid hlinitý (4,2 mg, 0,018 mmol) ve 2 ml ethanthiolu se míchá po dobu 16 h při teplotě místnosti. Směs se odpaří. Zbytek se zředí ethylacetatem, poté se promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Překrystalování z acetonu a methanolu poskytuje požadovaný produkt (4 mg, 44 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,51 (m, 4H).

N-[4-Chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N,N-di-(2-methoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (40 mg, 0,12 mmol) a 2,3-dichlorortenylisokyanat (22 mg, 0,12 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (55 mg, 87 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,27 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 6H).

N-[4-Chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle způsobu odstranění chránicí skupiny popsaného v příkladu 58 reaguje N-[4-chlor-3-[N",N"-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močovina (15 mg, 0,028 mmol) a bromid hlinitý (18,7 mg, 0,07 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2 mg, 14 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 500,0 (M⁺).

Příklady 49 a 50

Příprava hydrochloridu N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N"-[2-(dimethylamino)ethyl]aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-močoviny a hydrochloridu N-[4-chlor-3-[N"-[2-(dimethylamino)ethyl]aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (400 mg, 1,38 mmol), N,N-dimethylethylendiamin (121 mg, 1,38 mmol) a triethylamin (0,39 ml, 2,76 mmol) s obdržením surového produktu (480 mg), který se použije pro další krok hydrolýzy bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 341,88 (M⁺).

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje surový N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,6-dichlor-

-3-nitrobenzensulfonamid (480 mg), 60% hydrid sodný (168 mg, 4,2 mmol) a voda (25 μ l, 1,4 mmol). Surový produkt (80 mg) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 321,98, 323,96 (M⁻).

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (80 mg) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (40 mg) s obdržením surového produktu (70 mg), který se použije pro tvorbu močoviny bez čištění.

Hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-[N''-[2-(dimethylamino)ethyl]aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (35 mg) a 2-bromfenylisokyanat (28 mg, 0,14 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (12 mg, 20 % ve čtyřech stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 490,7, 492,7, 494,7 (M⁺).

Hydrochlorid N-[4-chlor-3-[N''-[2-(dimethylamino)ethyl]aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (35 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (26 mg, 0,14 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (5,8 mg, 10 % ve čtyřech stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 482,80, 484,78 (M⁺).

Příklady 53, 54 a 55

Příprava hydrochloridu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, hydrochloridu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[2-(4-morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

N-[2-(Morfolinyl)ethyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (600 mg, 2,07 mmol), 4-(2-aminoethyl)morfolin (269 mg, 2,07 mmol) a triethylamin (0,58 ml, 4,13 mmol) s obdržením požadovaného produktu (593 mg, 75 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 384,0 (M⁺).

N-[2-(Morfolinyl)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-[2-(morfolinyl)ethyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (400 mg, 1,04 mmol), 60% hydrid sodný (125 mg, 3,12 mmol) a voda (23 μ l, 1,25 mmol) s obdržením surového produktu (600 mg), který se použije pro hydrogenaci bez dalšího čištění.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 363,95, 365,94 (M^-).

N-[2-(Morfolinyl)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-[2-(morfolinyl)ethyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (300 mg) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (80 mg) s obdržením surového produktu (300 mg), který se použije při kroku přípravy močoviny bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 338,93, 340,98 (M^+).

Hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[2-(morfolinyl)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (150 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (49 mg, 0,26 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (23 mg, 15 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 522,72, 524,65, 526,70 (M^+).

Hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[2-(morfolinyl)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (183 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (40 mg, 0,26 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (50 mg, 39 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 489,2 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(4-morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[2-(morfolinyl)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (150 mg) a 2-bromfenylisokyanat (51 mg, 0,26 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (10 mg, 7 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 535,64, 537,56, 539,61 (M^+).

Příklady 56 a 57

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)fenyl]močoviny

27.08.01

2,6-Dichlor-3-nitro-1-(4-thiomorfolinylsulfonyl)benzen

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,0 g, 6,88 mmol), thiomorfolin (710 mg, 6,88 mmol) a triethylamin (1,92 ml, 13,76 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,30 g, 94 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 3,68 (t, 4H), 2,69 (t, 4H).

6-Chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(4-thiomorfolinylsulfonyl)benzen

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitro-1-(4-thiomorfolinylsulfonyl)benzen (1,04 g, 2,91 mmol), 60% hydrid sodný (349 mg, 8,73 mmol) a voda (63 μl , 3,50 mmol) s obdržením požadovaného produktu (330 mg, 33 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 336,89, 338,93 (M^-).

4-Chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)anilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(4-thiomorfolinylsulfonyl)benzen (330 g, 0,97 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (150 mg) s obdržením požadovaného produktu (240 mg, 80 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,59

27.08.01

(t, 4H), 2,68 (t, 4H).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného
v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thio-
morfolinylsulfonyl)anilin (120 mg, 0,36 mmol) a 2,3-di-
chlorfenylisokyanat (68 mg, 0,36 mmol) kopulační reakci
s obdržením požadované močoviny (50 mg, 28 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,31 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,26
(m, 2H), 7,08 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,69 (m, 4H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinyl-
sulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného
v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thio-
morfolinylsulfonyl)anilin (120 mg, 0,26 mmol) a 2-brom-
fenylisokyanat (72 mg, 0,36 mmol) kopulační reakci s obdrže-
ním požadované močoviny (110 mg, 60 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,25 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34
(d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d,
1H), 7,01 (t, 1H), 3,54 (t, 4H), 2,67 (t, 4H).

Příklad 45

Draselná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonyl)fenyl)-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Obecný způsob popsaný v příkladu 15 poskytuje drasel-

27.08.01

nou sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (s, 2H), 8,01 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,15 (m, 1H).

Příklad 46

Sodná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny

Obecný způsob popsáný v příkladu 15 poskytuje sodnou sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (s, 2H), 8,01 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,05 (d, 1H).

Příklady 62, 67, 63 a 66

Příprava N-(2-bromphenyl)-N'-[3-[N"-[(1-terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]močoviny, hydrochloridu N-(2-bromphenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-phenyl]močoviny, N-[3-[N"-[(1-terc.butoxykarbonyl)piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny a trifluoracetatu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-phenyl]-N'-(2,3-dichlorphenyl)močoviny

N-[(1-terc.Butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,2 g, 4,13 mmol), N-(terc.butoxykarbonyl)-4-aminomethylpiperidin (0,88 g, 4,13 mmol) a triethylamin (0,86 ml, 6,20 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,52 g, 79 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 468,2 (M^+).

N-[(1-terc.Butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (800 mg, 1,89 mmol), 60% hydrid sodný (227 mg, 5,67 mmol) a voda (41 μ l, 2,27 mmol) s obdržením požadovaného produktu (495 mg, 58 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 447,92, 449,84 (M^-).

N-[(1-terc.Butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (480 mg, 1,07 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (240 mg). Surový produkt (460 mg) se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (MeOD/ d_4): δ 6,86 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,00 (m, 2H).

27.08.01

N-(2-Bromfenyl)-N'-[3-[N"-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se surový N-[(1-terc.butoxycarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (230 mg) a 2-bromfenylisokyanat (129 mg, 0,65 mmol) podrobí kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (110 mg, 30 % ve dvou stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 619,0 (M⁺).

Hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

Roztok N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močoviny (27 mg, 0,044 mmol) v 1,0 ml 4,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v 1,4-dioxanu se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 min. Směs se odpaří. Překrystalování z acetonu a hexanu poskytuje požadovaný produkt (16 mg, 65 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 519,2 (M⁺).

N-[3-[N"-[(1-terc.Butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[(1-terc.butoxykarbonylpiperidin-4-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid (230 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (122 mg,

0,65 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (100 mg, 29 % ve dvou stupních).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,29 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,35 (d, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,00 (m, 2H).

Trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(piperidin-4-yl)-methyl]aminosulfonyl]fenyl](2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-[3-[N''-(1-terc.butoxy-karbonylpiperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (20 mg, 0,033 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (9 mg, 44 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 509,0 (M^+).

Příklady 64, 140, 65 a 141

Příprava sodné soli N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, sodné soli N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

6-Chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)-benzen

Roztok 6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(4-thiomorfo-

27.08.01

sulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby soli popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (275 mg, 0,53 mmol) a 0,50 N vodný roztok hydroxidu sodného (1,06 ml, 0,53 mmol) reakci s obdržením požadované soli (250 mg, 87 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,75 (t, 3H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 14 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)anilin (88 mg, 0,27 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (65 mg, 0,33 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (65 mg, 46 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 524,2 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)anilin (117 mg, 0,35 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (58 mg, 0,28 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (58 mg, 35 %).

linosulfonyl)benzenu (100 mg, 0,30 mmol) a jodistanu sodného (95 mg, 0,44 mmol) v acetonitrilu (10 ml) a vodě (2 ml) se míchá o dobu 3 d při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením požadovaného produktu (106,4 mg, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 352,89, 354,87 (M^+).

4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)anilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)benzen (103 mg, 0,29 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (59 mg) s vytvořením požadovaného produktu (89 mg, 95 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 325,0 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)anilin (117 mg, 0,35 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (72 mg, 0,38 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (79 mg, 44 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,34 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,89 (m, 4H).

Sodná sůl N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolino-

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 478,0 (M^+).

Příklady 68, 69 a 70

Příprava N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2-bromfenyl)močoviny, N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-
-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny a N-[3-
-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-
-dichlorfenyl)močoviny

1-(Azetidin-1-yl)sulfonyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,0 g, 3,44 mmol), azetidinhydrochlorid (320 mg, 3,44 mmol) a triethylamin (1,44 ml, 10,32 mmol) s obdržáním požadovaného produktu (510 mg, 48 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 7,94 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,16 (t, 4H), 2,29 (m, 2H).

1-(Azetidin-1-yl)sulfonyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje 1-(azetidin-1-yl)sulfonyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzen (510 mg, 1,64 mmol), 60% hydrid sodný (197 mg, 4,92 mmol) a voda (35 μl , 1,97 mmol) s obdržáním požadovaného produktu (240 mg, 50 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,09 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,15 (t, 4H), 2,29 (m, 2H).

3-(Azetidin-1-yl)sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje 1-(azetidin-1-yl)sulfonyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen (240 mg, 0,82 mmol) vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (110 mg) s obdržením požadovaného produktu (215 mg, 100 %).

^1H NMR (MeOD-d_4): δ 6,91 (m, 2H), 4,01 (t, 4H), 2,23 (m, 2H).

N-[3-(1-Azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-(azetidin-1-yl)sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin (215 mg, 0,82 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (195 mg, 0,98 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (69 mg, 18 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 462,0 (M^+).

N-[3-(1-Azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-(azetidin-1-yl)sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin (235 mg, 0,9 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (134 mg, 0,9 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (200 mg, 54 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 416,0 (M^+).

N-[3-(1-Azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N' -

-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-(azetidin-1-yl)sulfonyl-4-chlor-2-hydroxyanilin (235 mg, 0,9 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (169 mg, 0,9 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (160 mg, 40 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS 450,0 (M⁺).

Příklad 71

Draselná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

Obecný způsob popsaný v příkladu 15 se provede s obdržením draselné soli N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,93 (d, 1H), 2,83 (s, 6H).

Příklad 72

Sodná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

Obecný způsob popsaný v příkladu 15 se provede s obdržením sodné soli N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny.

Elementární analýza: teoretické množství (%) (1,25

27.08.01

ekvivalentu vody) - C 36,53, H 3,37, N 8,52, Na 4,66, nalezené množství (%) - C 36,32, H 3,34, N 8,38, Na 4,69.

Příklady 73, 74 a 75

N-(2-Bromfenyl)-N' [4-chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-[4-chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-Cyklopropyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,39 g, 4,78 mmol), cyklopropylamin (273 mg, 4,78 mmol) a triethylamin (1,0 ml, 7,17 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,15 g, 77 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 2,34 (m, 1H), 0,75 (m, 4H).

N-Cyklopropyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-cyklopropyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,15 g, 3,70 mmol), 60% hydrid sodný (444 mg, 11,1 mmol) a voda (67 μl , 3,70 mmol) s obdržením požadovaného produktu (740 mg, 68 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,06 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 2,29 (m, 1H), 0,60 (m, 4H).

27.08.01

N-Cyklopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-cyklopropyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (740 mg, 2,53 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (350 mg) s obdržáním požadovaného produktu (660 mg, 99 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,83 (m, 2H), 2,20 (M, 1H), 0,56 (m, 4H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-cyklopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,84 mmol) a 2-brom-fenylisokyanat (199 mg, 1,01 mmol) kopulační reakci s obdržáním požadované močoviny (135 mg, 35 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 462,0 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-cyklopropyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,84 mmol) a 2-chlor-fenylisokyanat (155 mg, 1,01 mmol) s obdržáním požadované močoviny (150 mg, 43 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 416,2 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v
příkladu 15 se podrobí N-cyklopropyl-3-amino-6-chlor-2-
-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,84 mmol) a 2,3-di-
chlorfenylisokyanat (190 mg, 1,01 mmol) s obdržením požado-
vané močoviny (176 mg, 46 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 452,0 (M⁺).

Příklady 76, 77 a 78

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-
-propylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-
-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-
močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-Propyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu pro tvorbu sulfonamidu popsa-
ného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfo-
nylchlorid (1,3 g, 4,48 mmol), propylamin (264 mg, 4,48
mmol) a triethylamin (0,94 ml, 6,72 mmol) s obdržením poža-
dovaného produktu (1,0 g, 71 %).

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,00
(t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

N-Propyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu

27.08.01

15 reaguje N-propyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,0 g, 3,19 mmol), 60% hydrid sodný (393 mg, 3,19 mmol) a voda (58 μ l, 3,19 mmol) s obdržením požadovaného produktu (650 mg, 69 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 295,0 (M^+).

N-Propyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-propyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (650 mg, 2,2 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (320 mg) s obdržením požadovaného produktu (560 mg, 96 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 6,83 (m, 1H), 2,86 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylamino-sulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-propyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (186 mg, 0,71 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (140 mg, 0,71 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (149 mg, 46 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 464,0 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí N-propyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (186 mg, 0,71 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (133 mg, 0,71 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (259 mg, 81 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 452,0 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-propyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (186 mg, 0,71 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (108 mg, 0,71 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (148 mg, 50 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 418,2 (M^+).

Příklady 79, 80 a 81

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-Ethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (800 mg, 2,75 mmol), ethylamin (4,13 ml, 8,26 mmol) a triethylamin (1,15 ml, 8,36 mmol) s obdržením požadovaného produktu (610 mg, 74 %).

27.08.01

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,08 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).

N-Ethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolyzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-ethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,16 g, 3,88 mmol), 60% hydrid sodný (466 mg, 11,64 mmol) a voda (70 μl , 3,88 mmol). Surový produkt (1,34 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 8,07 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,05 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

N-Ethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-ethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (1,34 g) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (400 mg) s obdržením požadovaného produktu (800 mg, 82 % ve dvou stupních).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,85 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,85 (q, 2H), 0,95 (t, 3H).

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-ethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (266 mg, 1,06 mmol) a 2-bromfenylisokyanat kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (211 mg, 44 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 450,0 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného
v příkladu 15 se podrobí N-ethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxy-
benzensulfonamid (266 mg, 1,06 mmol) a 2-bromfenylisokyanat
(163 mg, 1,06 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované
močoviny (142 mg, 33 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 404,0 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného
v příkladu 15 se podrobí N-ethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxy-
benzensulfonamid (266 mg, 1,06 mmol) a 2,3-dichlorfenyliso-
kyanat kopulační reakci s obdržením požadované močoviny
(193 mg, 41 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 440,0 (M^+).

Příklady 82 a 136

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbo-
nylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-
-hydroxyfenyl]močoviny a trifluoracetatu N-[3-[N"-[5-
-amino-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-
fenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

27.08.01

N-[5-(terc.Butoxykarbonylamino)-5-methoxykarbonylpentyl]-
-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného
v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-
chlorid (2,0 g, 6,88 mmol), (Boc-Lys-OMe)acetat (2,206 g,
6,88 mmol) a triethylamin (2,4 ml, 17,2 mmol) s obdržením
požadovaného produktu (1,25 g, 35 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,93 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,02
(m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m,
4H), 1,43 (s, 9H).

N-[5-(terc.Butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-6-chlor-
-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu
15 reaguje N-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-methoxykarbo-
nylpentyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,2 g, 2,33
mmol), 60% hydrid sodný (379 mg, 9,32 mmol) a voda (84 μl ,
4,66 mmol) s obdržením požadovaného produktu (850 mg, 76 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,05 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,00
(m, 1H), 3,01 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,44
(s, 9H).

N-[5-(terc.Butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-3-amino-
-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v pří-
kladu 15 se N-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxy-
pentyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (204 mg,
0,42 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na

27.08.01

uhlíku (100 mg) s obdržením požadovaného produktu (189 mg, 100 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,84 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (189 mg, 0,42 mmol) a 2-bromfenylisokyanat kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (20 mg, 7 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 651,2 (M^+).

Trifluoracetat N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina (108 mg, 0,17 mmol) míchá v 1 ml kyseliny trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (75 mg, 66 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 551,2 (M^+).

Příklady 83 a 137

Příprava N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karbo-

27.08.01

xyypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a hydrochloridu N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid (233 mg, 0,518 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (98 mg, 0,518 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (100 mg, 30 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 641,2 (M⁺).

Trifluoracetat N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (100 mg, 0,16 mmol) míchá v 1 ml kyseliny trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (78 mg, 74 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 541,0 (M⁺).

Příklady 84 a 85

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-

27.08.01

-hydroxyethyl)]aminosulfonyl]močoviny a N-(2-bromfenyl)-
-N'-[3-[N"-[[(2-bromfenylamino)karboxy]ethyl]aminosulfo-
nyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močoviny

2-Benzylloxyethylamin

K roztoku ethanolaminu (5 g, 81,8 mmol) ve 100 ml suchého terahydrofuranu se přidá 60% hydrid sodný (3,27 g, 81,8 mmol) při teplotě místnosti. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30 min a poté se přidá benzylchlorid (9,32 g, 73,6 mmol). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Směs se odpaří, zbytek se zředí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje dichlormethanem. Vodná vrstva se upraví na pH > 14 10% vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením požadovaného produktu (10,11 g, 82 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,93 (t, 2H).

N-(2-Benzylloxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,0 g, 6,88 mmol), 2-benzylloxyethylamin (1,04 g, 6,88 mmol) a triethylamin (1,92 ml, 13,76 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,31 g, 83 %).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOD}-d_4$): δ 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,36 (t, 2H).

N-(2-Benzylloxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfon-

amid

Podle obecného způsobu hydrolyzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(2-benzyloxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (2,31 g, 5,7 mmol), 60% hydrid sodný (683 mg, 17,1 mmol) a voda (103 μ l, 5,72 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,70 g, 77 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 387,5 (M^+).

N-(2-Hydroxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-(2-benzyloxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (366 mg, 0,95 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (170 ml). Surový produkt (265 mg) se používá v dalším kroku bez čištění.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-hydroxyethyl)]aminosulfonyl]močovina a N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[[2-bromfenylamino)karboxy]ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-hydroxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (265 mg) a 2-bromfenylisokyanat (187 mg, 0,95 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny 84 (54 mg, 12 % ve dvou stupních),

hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 466,0 (M^+), a močoviny 85 (10 mg, 1,6 % ve dvou stupních),

hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 663,0 (M^+).

Příklady 86 a 149

27.08.01

Příprava N-[3-[N''-(2-benzyloxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny
a N-[3-[N''-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(2-Benzyloxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Směs N-(2-benzyloxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (157 mg, 0,41 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) a 5% vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) se míchá při teplotě místnosti a přidá se dithioničitan sodný (1,5 g) po podílech 0,2 g. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením požadovaného produktu (120 mg, 82 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 357,0 (M⁺).

N-[3-[N''(2-Benzyloxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(2-benzyloxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (119 mg, 0,33 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (44 mg, 0,23 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (94 mg, 75 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 546,0 (M⁺).

N-[3-[N''(2-Hydroxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

K roztoku N-[3-[N''(2-benzyloxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (46 mg, 0,08 mmol) ve 3 ml dichlormethanu se přidá jodtrimethylsilan (38 mg, 0,19 mmol). Směs se míchá po dobu 16 h při teplotě místnosti. Čištění sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí ethylacetat/hexan (objemový poměr 60/40) poskytuje požadovaný produkt (14 mg, 37 %)

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 455,8 (M⁺).

Příklady 87, 88 a 89

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-[4-chlor-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-Cyklopropylmethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,5 g, 5,2 mmol), aminomethylcyklopropanhydrochlorid (0,56 g, 5,2 mmol) a triethylamin (1,8 ml, 12,9 mmol) s obdržáním požadovaného produktu (1,28 g, 84 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 325 (M⁺).

6-Chlor-N-cyklopropylmethyl-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu

27.08.01

15 reaguje N-cyklopropylmethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (0,85 g, 2,6 mmol), 80% hydrid sodný (0,23 g, 9,8 mmol) a voda (56 μ l, 3,1 mmol) s obdržením požadovaného produktu (0,58 g, 72 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 307 (M^+).

3-Amino-6-chlor-N-cyklopropylmethyl-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-N-cyklopropylmethyl-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid (0,1 g, 3,2 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (0,1 g) s obdržením požadovaného produktu (0,08 g, 89 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 277 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-cyklopropylmethyl-aminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-amino-6-chlor-N-cyklopropylmethyl-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,77 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (100 μ l, 0,81 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,19 g, 52 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 474 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-amino-6-chlor-N-cyklopropylmethyl-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,77 mmol) a

27.08.01

2-chlorfenylisokyanat (100 μ l, 0,76 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,19 g, 53 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 464 (M^+).

N-[4-Chlor-3-(N"-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 3-amino-6-chlor-N-cyklopropyl-methyl-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,77 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (95 μ l, 0,79 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,07 g, 21 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 430 (M^+).

Příklady 90, 91 a 92

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)fenyl]-močoviny

(N-Methoxy-N-methyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-chlorid (1,5 g, 5,2 mmol), N,O-dimethylhydroxylaminhydro-chlorid (0,52 g, 5,3 mmol) a triethylamin (2,0 ml, 14,3 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,04 g, 63 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 315 (M^+).

27.08.01

(N-Methoxy-N-methyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolyzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-methoxy-N-methyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (1,0 g, 3,2 mmol), 80% hydrid sodný (0,30 g, 9,6 mmol) a voda (58 μ l, 3,2 mmol) s obdržením požadovaného produktu (0,66 g, 69 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 297 (M^+).

(N-Methoxy-N-methyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se (N"-methoxy-N"-methyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid (0,66 g, 2,2 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (0,66 g) s obdržením požadovaného produktu (0,50 g, 85 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 266,8 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N"-methoxy-N"-methyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,56 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (69 μ l, 0,56 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,12 g, 45 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 464 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)-

27.08.01

-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N"-methoxy-N"-methyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,56 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (74 μ l, 0,56 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,086 g, 34 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 454 (M⁺).

N-(2-Chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-methoxy-N"-methylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N"-methoxy-N"-methyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,56 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (68 μ l, 0,56 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,077 g, 33 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 420 (M⁺).

Příklady 93, 94 a 95

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinylaminosulfonyl)fenyl]močoviny

(N-Pyrrolidinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-

27.08.01

chlorid (1,51 g, 5,2 mmol), pyrrolidin (435 μ l, 5,2 mmol) a triethylamin (1,1 ml, 7,8 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,16 g, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 325 (M^+).

(N-Pyrrolidinyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-pyrrolidinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,12 g, 3,4 mmol), 80% hydrid sodný (0,31 g, 10,3 mmol) a voda (74 μ l, 4,1 mmol) s obdržením požadovaného produktu (0,94 g, 69 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 307 (M^+).

(N-Pyrrolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se (N-pyrrolidinyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (0,73 g, 2,4 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (0,73 g) s obdržením požadovaného produktu (0,69 g, surový produkt).

Hmotnostní spektrometrie MS (m/z) ($M+H$) 276,9, 278,89, 279,88.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-pyrrolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,83 mmol)

27.08.01

a 2-bromfenylisokyanat (102 μ l, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 g, 26 %)

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 476 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-pyrrolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,83 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (110 μ l, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,10 g, 26 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 464 (M^+).

N-(2-Chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-pyrrolidinylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-pyrrolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,23 g, 0,83 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (100 μ l, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 g, 28 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 420 (M^+).

Příklady 96 a 97

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-pyridinylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-pyridinylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(4-Pyridinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (500 mg, 1,72 mmol), 4-aminopyridin (165 mg, 1,75 mmol) a triethylamin (0,36 ml, 2,58 mmol) s obdržením požadovaného produktu (446 mg, 76 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 346 (M-H)⁻.

(N-4-Pyridinyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-4-pyridinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (540 mg, 1,55 mmol), 80% hydrid sodný (217 mg, 7,25 mmol) a voda (0,045 ml, 2,46 mmol) s obdržením požadovaného produktu (170 mg, 33 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 328 (M-H)⁻.

N-(4-Pyridinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-(4-pyridinyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (22,0 mg, 0,066 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (10,3 mg) s obdržením požadovaného produktu (18,0 g, 90 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 298 (M-H)⁻.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(4-pyridinylamino)sulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí N-(4-pyridinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (52,6 mg, 0,17 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (0,0216 ml, 0,17 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (66,5 mg, 76 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 496 (M-H)⁻.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(4-pyridinylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(4-pyridinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (52,6 mg, 0,17 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (0,023 ml, 0,17 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (62,8 mg, 73 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 485 (M-H)⁻.

Příklady 98 a 99

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(2-Tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (997 mg, 3,43 mmol), 2-tetrahydrofurfurylamin (0,37 ml, 3,58 mmol) a triethylamin (0,72 ml, 5,16 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,04 g, 86 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 346 ($M-H$)⁻.

N-(2-Tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-2-tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (660 mg, 1,86 mmol), 80% hydrid sodný (169 mg, 5,63 mmol) a voda (0,035 ml, 1,95 mmol) s obdržením požadovaného produktu (380 mg, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 335 ($M-H$)⁻.

N-(2-Tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N-(2-tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (340 mg, 1,01 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (158 mg) s obdržením požadovaného produktu (304 mg, 98 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 305 ($M-H$)⁻.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(2-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (152 mg, 0,49 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (0,061 ml, 0,49 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (98 mg, 40 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 504 (M-H)⁻.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-(2-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (152 mg, 0,49 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (0,065 ml, 0,49 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (184 mg, 76 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 492 (M-H)⁻.

Příklady 100 a 101

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(2R)-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(2R)-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-((2R)-Tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (993 mg, 3,41 mmol), (2R)-tetrahydrofurfurylamin (0,36 ml, 3,49 mmol) a triethylamin (0,72 ml, 5,16 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,17 g, 97 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 353 (M-H)⁻.

N-((2R)-Tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-((2R)-tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,17 g, 3,29 mmol), 80% hydrid sodný (303 mg, 10,1 mmol) a voda (0,063 ml, 3,49 mmol) s obdržením požadovaného produktu (690 mg, 63 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 335 (M-H)⁻.

N-((2R)-Tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje N-((2R)-tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (660 mg, 1,96 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (303 mg) s obdržením požadovaného produktu (563 mg, 94 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 305 (M-H)⁻.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[(2R) - (tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-((2R)-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (260 mg, 0,85 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (0,11 ml, 0,85 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (127 mg, 30 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 504 (M-H)⁻.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[[(2R) - (tetrahydro-2-furanyl)-methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

27.08.01

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-((2R)-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (260 mg, 0,85 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (0,11 ml, 0,85 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (306 mg, 75 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 492 (M-H)⁻.

Příklady 102 a 103

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[(2S) - (tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[(2S) - (tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-((2S)-Tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-chlorid (1,00 mg, 3,44 mmol), (2S)-tetrahydrofurfurylamin (0,33 ml, 3,20 mmol) a triethylamin (0,72 ml, 5,17 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,12 g, 99 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 353 (M-H)⁻.

N-((2S)-Tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-((2S)-tetrahydrofurfuryl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,12 g, 3,15 mmol), 80% hydrid sodný (284 mg, 9,47 mmol) a voda (0,057 ml, 3,16 mmol) s obdržením

27.08.01

požadovaného produktu (280 mg, 26 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 335 (M-H)⁻.

N-((2S)-Tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje N-((2S)-tetrahydrofurfuryl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (270 mg, 0,80 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (140 mg) s obdržením požadovaného produktu (226 mg, 94 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 305 (M-H)⁻.

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[(2S) - (tetrahydro-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-((2S)-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (113 mg, 0,37 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (0,045 ml, 0,37 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (143 mg, 77 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 504 (M-H)⁻.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[[(2S) - (tetrahydro-2-furanyl)-methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-((2S)-tetrahydrofurfuryl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (113 mg, 0,37 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (0,049 ml, 0,37 mmol) kopulační

27.08.01

reakci s obdržením požadované močoviny (52,5 mg, 29 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 492 (M-H)⁻.

Příklady 104, 105 a 106

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny a N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]močoviny

(N-Cyklopentyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-chlorid (1,6 mg, 5,5 mmol), cyklopentylamin (0,54 ml, 5,5 mmol) a triethylamin (1,1 ml, 7,8 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,1 g, 59 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 339 (M⁺).

(N-Cyklopentyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-cyklopentyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (0,76 g, 2,2 mmol), 80% hydrid sodný (0,22 g, 7,3 mmol) a voda (45 µl, 2,5 mmol) s obdržením požadovaného produktu (0,49 mg, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 321 (M⁺).

(N-Cyklopentyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje (N-cyklopentyl)-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,54 mg, 1,7 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (0,54 g) s obdržením požadovaného produktu (0,45 g, surový produkt).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 291 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-cyklopentyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,52 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (64 μ l, 0,52 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 g, 39 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 488 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-cyklopentyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,52 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (68 μ l, 0,52 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,10 mg, 40 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 478 (M^+).

N-(2-Chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)fenyl]močovina

27.08.01

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-cyklopentyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,15 g, 0,52 mmol) a 2-chlor-fenylisokyanat (62 μ l, 0,52 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 mg, 43 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 444 (M^+).

Příklady 107, 108 a 109

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny a N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]močoviny

N-(Ethoxykarbonyl)isoxazolidin

K roztoku hydroxidu draselného (6,4 g, 0,11 mol) a hydroxyurethanu (12 g, 0,11 mol) v ethanolu (50 ml) se přidá 1,3-dibrompropan (5,8 ml, 0,057 mol). Výsledná suspenze se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se přidá další podíl hydroxidu draselného (3,2 g, 0,055 mol) a dibrompropanu (2,90 ml, 0,028 mol). Směs se poté vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h, ochladí se na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se suspenduje ve vroucím etheru třikrát a zfiltruje. Spojené filtráty se vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Podíl 3 g surového produktu se purifikuje sloupcovou chromatografií (gradientová eluce směsí ethylacetat/hexan) s obdržením 1,18 g N-(ethoxykarbonyl)isoxazolidinu.

27.08.01

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15 (t, 3H), 2,15 (q, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,1 (q, 2H).

Isoxazolidinhydrochlorid

N-(Ethoxykarbonyl)isoxazolidin (1,18 g, 9,1 mmol) se rozpustí ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové (6N, 7 ml) a vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se tento roztok promyje etherem (3x) a poté se odpaří s obdržením surového isoxazolidinhydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi ethanol/ether s obdržením 0,79 g (80 %) isoxazolidinhydrochloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , CH_3OD): δ 2,5 (q, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,2 (t, 2H).

(N-Isoxazolidinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,5 mg, 5,2 mmol), isoxazolidinhydrochlorid (0,56 ml, 5,2 mmol) a triethylamin (2,2 ml, 15,5 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,2 g, 71 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 327 (M^+).

(N-Isoxazolidinyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-isoxazolidinyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,08 g, 3,3 mmol), 80% hydrid sodný (0,3 g, 10,0 mmol) a voda (72 μl , 4 mmol) s obdržením požadovaného produktu (0,79 mg, 77 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 309 (M^+).

(N-Isoxazolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje (N-isoxazolidinyl)-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,84 mg, 2,7 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (0,84 g) s obdržáním požadovaného produktu (0,75 g, surový produkt).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 279 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-isoxazolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,25 g, 0,90 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (110 μ l, 0,90 mmol) kopulační reakci s obdržáním požadované močoviny (0,1 g, 23 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 479 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-isoxazolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,25 g, 0,90 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (120 μ l, 0,91 mmol) kopulační reakci s obdržáním požadované močoviny (0,10 mg, 24 %).

27.08.01

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 466 (M^+).

N-(2-Chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinyl-aminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-isoxazolidinyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,25 g, 0,90 mmol) a 2-chlor-fenylisokyanat (110 μ l, 0,91 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 mg, 23 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 432 (M^+).

Příklady 110, 111 a 112

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močoviny

N-(Ethoxykarbonyl)tetrahydroisoxazin

K roztoku hydroxidu draselného (3,34 g, 59,6 mmol) a hydroxyurethanu (6,1 g, 58,5 mmol) v ethanolu (25 ml) se přidá 1,4-dibrombutan (3,5 ml, 29,3 mmol). Výsledná suspenze se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se přidá další podíl hydroxidu draselného (1,65 g, 29,4 mmol) a dibrompropanu (1,8 ml, 15 mmol). Směs se poté vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h, ochladí se na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se suspenduje ve vroucím etheru třikrát a zfiltruje.

27.08.01

Spojené filtráty se vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Podíl 4 g surového produktu se purifikuje sloupcovou chromatografií (gradientová eluce směsí ethylacetat/hexan) s obdržením 1,85 g N-(ethoxykarbonyl)tetrahydroisoxazinu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,05 (q, 3H), 1,45 (dd, 2H), 1,55 (dd, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,95 (q, 2H).

Tetrahydroisoxazinhydrochlorid

N-(Ethoxykarbonyl)tetrahydroisoxazin (1,85 g, 11,6 mmol) se rozpustí ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové (6N, 7,8 ml) a vaří pod zpětným chladičem po dobu 7 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se tento roztok promyje etherem (3x) a poté se odpaří s obdržením surového tetrahydroisoxazinhydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi ethanol/-ether s obdržením 0,74 g (52 %) tetrahydroisoxazinhydrochloridu.

^1H NMR (CH_3OD): δ 1,85 (dd, 2H), 1,95 (dd, 2H), 3,4 (t, 2H), 4,25 (t, 2H).

(N-Tetrahydroisoxazyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,75 mg, 6,0 mmol), tetrahydroisoxazinhydrochlorid (0,63 ml, 5,1 mmol) a triethylamin (2,2 ml, 15,5 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,32 g, 75 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 341 (M^+).

(N-Tetrahydroisoxazyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje (N-tetrahydroisoxazyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (0,1 g, 0,29 mmol), 80% hydrid sodný (26 mg, 0,88 mmol) a voda (6,3 μ l, 0,35 mmol) s obdržením požadovaného produktu (50 mg, 53 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 323 (M^+).

(N-Tetrahydroisoxazyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje (N-tetrahydroisoxazyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (0,76 mg, 2,35 mmol) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (0,76 g) s obdržením požadovaného produktu (0,89 g, surový produkt).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 293 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-tetrahydroisoxazyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,3 g, 1,0 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (126 μ l, 1,0 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 g, 20 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 490 (M^+).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

27.03.01

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-tetrahydroisoxazyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,3 g, 1,0 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (135 μ l, 1,0 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,10 mg, 20 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 480 (M^+).

N-(2-Chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazylaminosulfonyl)fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí (N-tetrahydroisoxazyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,3 g, 1,0 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (124 μ l, 1,0 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (0,1 mg, 22 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 446 (M^+).

Příklady 113, 114 a 115

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-(2-Isopropoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-

27.08.01

chlorid (1,50 mg, 5,16 mmol), 2-aminoethylisopropylether (0,533 g, 5,16 mmol) a triethylamin (1,42 ml, 10,32 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,63 g, 89 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 357,0 (M⁺).

N-(2-Isopropoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(2-isopropoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzen-sulfonamid (1,635 g, 4,58 mmol), 60% hydrid sodný (0,41 g, 13,74 mmol) a voda (0,099 ml, 5,50 mmol). Surový produkt (1,676 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 340 (M-H)⁻.

N-(2-Isopropoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje N-(2-isopropoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (1,17 g) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (350 mg). Surový produkt (1,086 g) se použije v dalším stupni bez čištění.

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 1,05 (d, 6H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)-aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí N-(2-isopropoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (362 mg) a 2-bromfenylisokyanat (0,132 ml, 1,07 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (155 mg, 29 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 508 (M-H)⁺.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-isopropoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (362 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (0,141 ml, 1,07 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (264 mg, 50 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 498 (M-H)⁺.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-isopropoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (362 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (0,129 ml, 1,07 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (170 mg, 34 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 462 (M-H)⁺.

Příklady 116, 117 a 118

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močoviny

N-(2-Ethoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (1,50 mg, 5,16 mmol), 2-aminoethylethylether (0,46 g, 5,16 mmol) a triethylamin (1,42 ml, 10,32 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,78 g, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 345,0 (M⁺).

N-(2-Ethoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(2-ethoxyethyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,78 g, 5,16 mmol), 80% hydrid sodný (0,46 g, 15,48 mmol) a voda (111 µl, 6,20 mmol). Surový produkt (1,63 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 325,0 (M⁺).

N-(2-Ethoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se redukuje surový N-(2-ethoxyethyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (0,98 g) vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (250 mg). Surový produkt (1,01

27.08.01

g) se použije v dalším stupni bez čištění.

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,88 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,08 (t, 3H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)-aminosulfonyl]fenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-ethoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (333 mg) a 2-bromfenylisokyanat (204 mg, 1,03 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (130 mg, 26 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 494 (M-H) $^+$.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-ethoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (333 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (194 mg, 1,03 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (185 mg, 37 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 484,0 (M-H) $^+$.

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(2-ethoxyethyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (333 mg) a 2-

-chlorfenylisokyanat (158 mg, 1,03 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (138 mg, 30 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 448,2 (M-H)⁺.

Příklady 119, 120 a 121

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]močoviny, N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]-sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-karboxy)-azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

2-Acetoxy-L-azetidin

Roztok L-azetidin-karboxylové kyseliny (700 mg, 6,92 mmol) a 1 ml chlortrimethylsilanu v 10 ml methanolu se vaří pod zpětným chladičem přes noc. Směs se odpaří se získáním kvantitativního množství produktu (796 mg), bez čištění.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,49 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H).

2,6-Dichlor-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,01 g, 6,92 mmol), 2-acetoxy-L-azetidin

(796 mg, 6,92 mmol) a triethylamin (1,75 ml, 17,3 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,84 g, 72 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,49 (m, 1H).

6-Chlor-2-hydroxy-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]-sulfonyl-3-nitrobenzen

K roztoku 2,6-dichlor-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzenu (1,94 g) při teplotě místnosti se přidá peroxid draslíku (946 mg, 13,3 mmol) po částech 50 mg. Směs se míchá po dobu 20 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetatem. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 40/58/2) poskytuje požadovaný produkt (767 mg, 42 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 351,0 (M^+).

6-Chlor-2-hydroxy-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]-sulfonylanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-2-hydroxy-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen (742 mg, 2,12 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (250 mg) s obdržením požadovaného produktu (649 mg, 96 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,86 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,45 (m, 2H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 6-chlor-2-hydroxy-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylanilin (325 mg, 1,01 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (201 mg, 1,01 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (390 mg, 74 %).
třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 520,0 (M⁺).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 6-chlor-2-hydroxy-1-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylanilin (325 mg, 1,01 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (190 mg, 1,01 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (479 mg, 93 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 510,0 (M⁺).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[(2-karboxy)azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (359 mg, 0,71 mmol) a monohydrátu hydroxidu lithného (296 mg) v methanolu (10 ml) a vodě (1 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Směs se odpaří, zbytek se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se zfiltruje, bílá tuhá látka se oddělí a vysuší ve vakuu s ob-

27.08.01

držením požadovaného produktu (332 mg, 95 %).

Hmotnostní spektrometrie (m/z) 496,0 (M^+).

Příklady 122, 123 a 124

Příprava hydrochloridu N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]-fenyl]močoviny, hydrochloridu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a hydrochloridu N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-[3-(4-Morfolinyl)propyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,0 mg, 6,88 mmol), 4-(3-aminopropyl)morfolin (993 g, 6,88 mmol) a triethylamin (1,92 ml, 13,76 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,04 g, 74 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 398,0 (M^+).

N-[3-(4-Morfolinyl)propyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzen-sulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-[3-(4-morfolinyl)propyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,0 g, 2,51 mmol), 60% hydrid sodný (301 mg, 7,53 mmol) a voda (54 μ l, 3,0 mmol). Směs se okyselí 4,0N roztokem kyseliny chlorovodíkové v 1,4-dioxanu a odpaří

27.08.01

se s obdržením surového produktu (1,01 g), který se použije v dalších krocích bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 380 (M⁺).

N-[3-(4-Morfolinyl)propyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-[3-(4-morfolinyl)propyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (1,01 g) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (250 mg). Surový produkt (890 mg) se použije v dalším stupni bez čištění.

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 6,86 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,15 (m, 6H), 2,98 (t, 2H), 1,92 (m, 2H).

Hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[3-(4-morfolinyl)propyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (297 mg) a 2-bromfenylisokyanat (166 mg, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (191 mg, 30 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 549,2 (M-H)⁺.

Hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí surový N-[3-(4-morfolinyl)propyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (297 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (157 mg, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (134 mg, 28 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 539,2 (M⁺).

Hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[3-(4-morfolinyl)propyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (297 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (127 mg, 0,83 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (133 mg, 29 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 503,2 (M⁺).

Příklady 125 a 126

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny a N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl]fenyl]močoviny

2,6-Dichlor-1-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-sulfonyl-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,0 mg, 6,88 mmol), S-(-)-2-(methoxymethyl)pyrro-

27.08.01

lidin (793 mg, 6,88 mmol) a triethylamin (1,9 ml, 13,76 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,2 g, 87 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 369,0 (M^+).

6-Chlor-2-hydroxy-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-sulfonyl-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-1-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen (1,0 g, 2,71 mmol), 60% hydrid sodný (325 mg, 8,13 mmol) a voda (59 μ l, 3,3 mmol). Surový produkt (1,0 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 351,0 (M^+).

4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový 6-chlor-2-hydroxy-1-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen (1,0 g) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (320 mg). Surový produkt (0,92 mg) se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,91 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,83-1,97 (m, 6H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí surový 4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin (306 mg) a 2-bromfenylisokyanat (188 mg, 0,95 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (170,4 mg, 35 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 520,0 (M⁺).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

K roztoku N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[3-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-močoviny (92 mg, 0,18 mmol) v dichlormethanu v ledové lázni se přidává 1,0 M roztok bromidu boritého (0,53 ml, 0,53 mmol) v dichlormethanu. Směs se míchá po dobu 16 h. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan (objemový poměr 50/50) poskytuje požadovaný produkt (65 mg, 73 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 506,0 (M⁺).

Příklady 127 a 128

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina a
N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v

příkladu 15 se podrobí surový 4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin (306 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (179 mg, 0,95 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (218 mg, 45 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 510,2 (M⁺).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle způsobu odstranění chránicí skupiny popsaného v příkladu 126 reaguje N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (80 mg, 0,16 mmol) a 1,0M roztok bromidu boritého (0,78 ml, 0,78 mmol) s obdržením požadovaného produktu (50 mg, 64 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 494,0 (M⁺).

Příklady 129 a 130

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina a

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový 4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin (306 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (146 mg, 0,96 mmol) kopulační reakci

27.08.01

s obdržením požadované močoviny (129 mg, 29 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 474,2 (M⁺).

N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)močovina

Podle způsobu odstranění chránicí skupiny popsaného v příkladu 126 reaguje N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]-N'-(2-chlorphenyl)močovina (63 mg, 0,13 mmol) a 1,0M roztok bromidu boritého (0,65 ml, 0,65 mmol) s obdržením požadovaného produktu (35 mg, 58 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 460,0 (M⁺).

Příklady 131 a 132

N-(2-Bromphenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina a
N-(2-bromphenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-karboxy)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina

2,6-Dichlor-1-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (4,79 g, 16,5 mmol), hydrochlorid methylesteru L-prolinu (2,73 g, 16,5 mmol) a triethylamin (4,60 ml, 33 mmol) s obdržením požadovaného produktu (5,02 g, 79 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 383,0 (M⁺).

6-Chlor-2-hydroxy-1-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen

K roztoku 2,6-dichlor-1-[S-(2-methoxykarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzenu (1,0 g, 2,6 mmol) se při teplotě místnosti přidává peroxid draslíku (370 mg, 5,2 mmol) po dílech 50 mg. Směs se míchá po dobu 16 h. Směs se okyselí 1N vodným roztokem chlorovodíku a extrahuje ethylacetatem. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 50/48/2) poskytuje požadovaný produkt (384 mg, 40 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 365,2 (M^-).

4-Chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-2-hydroxy-1-[S-(2-methoxykarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]sulfonyl-3-nitrobenzen (380 mg, 1,04 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (110 mg) s obdržáním požadovaného produktu (340 mg, 98 %).

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$): δ 6,84 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylanilin (339 mg, 1,01 mmol)

27.08.01

a 2-bromfenylisokyanat (201 mg, 1,01 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (223 mg, 41 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 534,0 (M⁺).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-karboxy)-pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

K roztoku N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxykarbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-močoviny (40 mg, 0,075 mmol) a monohydrátu hydroxidu lithného (40 mg) v methanolu (10 ml) a vodě (1 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Směs se odpaří, zbytek se okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se zfiltruje, bílá tuhá látka se oddělí a vysuší ve vakuu s obdržením požadovaného produktu (39 mg, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 520,0 (M⁺).

Příklady 133, 134 a 135

Příprava N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-(terc.butyl)amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močoviny, N-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a N-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močoviny

N-(terc.Butyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-

27.08.01

chlorid (2,0 g, 6,88 mmol), terc.butylamin (503 mg, 6,88 mmol) a triethylamin (1,43 ml, 10,32 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,67 g, 75 %).

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 7,91 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 1,25 (s, 9H).

N-(terc.Butyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N-(terc.butyl)-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,67 g, 5,1 mmol), 60% hydrid sodný (612 mg, 15,3 mmol) a voda (92 μl , 5,1 mmol) s obdržením surového produktu (1,54 g), který se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8,00 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 1,24 (s, 9H).

N-(terc.Butyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-(terc.butyl)-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (1,54), redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (670 mg). Surový produkt (1,23 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (MeOD- d_4): δ 6,82 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(terc.butyl)-3-amino-6-

27.08.01

-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (410 mg) a 2-bromfenylisokyanat (322 mg, 1,62 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (228 mg, 32 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 478,0 (M^+).

N-[3-[N''-(terc. Butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(terc.butyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (410 mg) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (304 mg, 1,62 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (336,1 mg, 49 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 468,0 (M^+).

N-[3-[N''-(terc. Butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-(terc.butyl)-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (410 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (249 mg, 1,62 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (243 mg, 38 % ve třech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 432,0 (M^+).

Příklady 138 a 139

Příprava N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlor-

27.08.01

fenyl)močoviny a hydrochloridu N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (233 mg, 0,52 mmol) a 2-chlorfenylisokyanat (80 mg, 0,52 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (97 mg, 31 %)

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 605,2 (M⁺).

Hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc z příkladu 36 se míchá N-[3-[N''-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina (104 mg, 0,17 mmol) v 1 ml kyseliny trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (64 mg, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 505,0 (M⁺).

Příklady 142, 143 a 144

Příprava N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny, N-(2-

27.08.01

-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny a N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

6-Chlor-1-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-3-nitrobenzen

Roztok 6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-1-(4-thiomorfolinylsulfonyl)benzenu (563 mg, 1,67 mmol) a kyseliny m-chlorperbenzoové (1,73 g, 5,01 mmol) v dichlormethanu (60 ml) se míchá po dobu 3 d při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetatem a promyje vodou s obdržením surové látky. Purifikace sloupcovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetat/hexan/kyselina octová (objemový poměr 49/50/1) poskytuje požadovaný produkt (230 mg, 37 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 368,92, 371,03 (M⁺).

4-Chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyanilin

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se 6-chlor-1-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-3-nitrobenzen (220 mg, 0,60 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (100 mg) s obdržením požadovaného produktu (186 mg, 92 %).

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 6,88 (m, 2H), 3,85 (t, 4H), 3,22 (t, 4H).

N-[4-Chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

27.08.01

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolino-sulfonyl)-2-hydroxyanilin (62 mg, 0,18 mmol) a 2,3-dichlor-fenylisokyanat (41 mg, 0,22 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (32 mg, 34 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 528,0 (M^+).

N-(2-Bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolino-sulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolino-sulfonyl)-2-hydroxyanilin (62 mg, 0,18 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (44 mg, 0,22 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (28 mg, 29 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 539,8 (M^+).

N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí 4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolino-sulfonyl)-2-hydroxyanilin (62 mg, 0,018 mmol) a 2-chlor-fenylisokyanat (34 mg, 0,22 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (29 mg, 32 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 496,0 (M^+).

Příklady 145 a 146

Příprava trifluoracetátu N-[3-[N"-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a trifluoracetátu N-[3-[N"-[2-aminoethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[3-[N"-[2-(terc.Butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)-ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,60 mmol) a 2,3-dichlorfenylisokyanat (125 mg, 0,66 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (220 mg, 66 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 553,2 (M⁺).

Trifluoracetat N-[3-[N"-[2-aminoethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-[3-[N"-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina (56 mg, 0,10 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (57 mg, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 453,0 (M⁺).

Příklady 147 a 148

Příprava trifluoracetátu N-[3-[N"-[2-(terc.butoxykarbonyl-

27.08.01

amino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny a trifluoracetatu N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí N-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (220 mg, 0,60 mmol) a 2-bromfenylisokyanat (101 mg, 0,66 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (169 mg, 54 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 519,2 (M⁺).

Trifluoracetat N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu odstranění chránicí skupiny Boc popsaného v příkladu 36 se N-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina (57 mg, 0,11 mmol) míchá v kyselině trifluoroctové s obdržením požadovaného produktu (51 mg, 87 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 419,2 (M⁺).

Příklad 150

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N'',N''-dimethylamino)sulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

a) N-Dimethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

27.08.01

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonyl-chlorid (2,0 g, 6,9 mmol), dimethylamin (2,0 M roztok v methanolu, 3,5 ml, 6,9 mmol) a triethylamin (1,44 ml, 10,35 mmol) s obdržením požadovaného produktu (1,45 g, 70,4 %).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 298 (M-H)⁻.

b) N",N"-Dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje N",N"-dimethyl-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (2,64 g, 8,83 mmol), hydrid sodný (60%, 1,06 g, 26,5 mmol) a voda (191 mg, 10,6 mmol) s obdržením požadovaného produktu (2,3 g, 93 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 279,5 (M-H)⁻.

c) N",N"-Dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se N",N"-dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (2,3 g, 8,2 mmol) redukuje vodíkem za přítomnosti palladia na uhlíku (2,3 g) s obdržením požadovaného produktu (2,0 g, 97 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 249,5 (M-H)⁻.

d) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného

27.08.01

v příkladu 15 se podrobí N",N"-dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (200 mg, 0,8 mmol) a 2-chlor-fenylisokyanat (123 mg, 0,8 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (270 mg, 83 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 403,2 (M-H)⁻.

Příklad 151

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlor-3-fluorfenyl)močoviny

a) 2-chlor-3-fluornitrobenzen

K roztoku 3-fluornitrobenzenu (2 g, 14,2 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) ochlazenému na teplotu -78 °C se přidá N-chlorsukcinimid (5,69 g, 42,6 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml), NaHMDS (1M roztok v tetrahydrofuranu (28,4 ml, 28,4 mmol) se poté přidává po kapkách při udržování vnitřní teploty pod hodnotou -75 °C. Výsledná směs se míchá po dobu 30 min při teplotě -78 °C. Poté se rozdělí mezi 5% kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetat. Spojená organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a chromatografie výsledné tuhé látky na silikagleu (20% směs ethylacetat/hexan) poskytuje požadovaný produkt (231 mg, 9,2 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 176,5 (M⁺).

b) 2-Chlor-3-fluoranilin

K roztoku 2-chlor-3-fluornitrobenzenu (231 mg, 1,32 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá chlorid cínatý (1,48 g,

27.08.01

6,6 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Přidá se hydrogenuhlíčitan sodný (vodný roztok) do pH 7. Poté se roztok extrahuje ethylacetatem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku s obdržením požadovaného produktu (136 mg, 71 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 146,5 (M^+).

c) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlor-3-fluorfenyl)močovina

K roztoku 2-chlor-3-fluoranilinu (136 mg, 0,94 mmol) v toluenu (10 ml) se přidá trifosgen (11 mg, 0,37 mmol) a triethylamin (0,13 ml, 1,12 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 4 h. Poté se odpaří za sníženého tlaku a přidá se 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (104 mg, 0,47 mmol) v dimethylformamidu (1 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Chromatografie výsledné kapaliny na silikagelu (30% směsí ethylacetat/hexan) poskytuje požadovaný produkt (80 mg, 43 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 395,2 (M^+).

Příklad 152

Příprava N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-brom-3-fluorfenyl)močoviny

K roztoku 3-fluornitrobenzenu (2 g, 14,2 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) ochlazenému na teplotu -78 °C se přidá N-bromsukcinimid (7,58 g, 42,6 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml), poté se po kapkách přidává NaHMDS (1M roztok

27.08.01

v tetrahydrofuranu, 28,4 ml, 28,4 mmol) při udržování vnitřní teploty pod hodnotou -75°C . Výsledná směs se míchá po dobu 30 min při teplotě -78°C . Poté se rozdělí mezi 5% kyseliny chlorovodíkovou a ethylacetat. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zfiltrují. Rozpouštědlo se odpaří a chromatografie výsledné tuhé látky na silikagelu (20% směsí ethylacetat/hexan) poskytuje požadovaný produkt (300 mg, 9,6 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 221 (M^{+}).

b) 2-Chlor-3-fluoranilin

K roztoku 2-brom-3-fluornitrobenzenu (100 mg, 0,46 mmol) v ethanolu (5 ml) se přidá chlorid cínatý (520 mg, 2,3 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Přidá se vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného do pH 7. Poté se směs extrahuje ethylacetatem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku s obdržením požadovaného produktu (80 mg, 93 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 191 (M^{+}).

c) N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-brom-3-fluorfenyl)močovina

K roztoku 2-brom-3-fluoranilinu (42 mg, 0,22 mmol) v toluenu (5 ml) se přidá trifosgen (26 mg, 0,09 mmol) a triethylamin (0,04 ml, 0,26 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 80°C po dobu 4 h. Poté se odpaří za sníženého tlaku a přidá se 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (44 mg, 0,22 mmol) v dimethylformamidu (1 ml). Reakční směs

27.08.01

se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Chromatografie výsledné kapaliny na silikagelu (30% směsí ethylacetat/hexan) poskytuje požadovaný produkt (7 mg, 7 %).

Hmotnostní spektrometrie EI-MS (m/z) 439,6 (M^+).

Příklady 153, 154 a 155

Příprava hydrochloridu N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-močoviny, hydrochloridu N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny a hydrochloridu N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu tvorby sulfonamidu popsaného v příkladu 15 reaguje 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonylchlorid (2,0 g, 6,88 mmol), 2-aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin (882 mg, 6,88 mmol) a triethylamin (1,92 ml, 13,76 mmol). Surový produkt (2,64 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 382,0 (M^+).

N-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrolýzy popsaného v příkladu 15 reaguje surový N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamid (1,50 g), 60% hydrid sodný

27.08.01

(471 mg, 11,78 mmol) a voda (85 μ l, 4,72 mmol) s obdržením surového produktu (1,98 g), který se použije v dalším kroku bez čištění.

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 364,2 (M^+).

N-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

Podle obecného způsobu hydrogenace popsaného v příkladu 15 se surový N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid (2,18 g) redukuje vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (300 mg). Surový produkt (1,85 g) se použije v dalším kroku bez čištění.

Hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (616 mg) a 2-bromfenylisokyanat (176 mg, 0,89 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (14 mg, 3 % ve čtyřech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 533,0 (M^+).

Hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (616 mg)

27.08.01

a 2,3-dichlorfenylisokyanat (167 mg, 89 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (13 mg, 2,3 % ve čtyřech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 523,2 (M^+).

Hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

Podle obecného způsobu tvorby močoviny popsaného v příkladu 15 se podrobí surový N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)-methyl]-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (410 mg) a 2-chlorfenylisokyanat (249 mg, 1,62 mmol) kopulační reakci s obdržením požadované močoviny (50 mg, 9,6 % ve čtyřech stupních).

Hmotnostní spektrometrie LC-MS (m/z) 487,2 (M^+).

Způsob ošetřování

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou použít při přípravě léku pro profylaktické či terapeutické ošetřování jakéhokoli chorobného stavu u člověka či jiného savce, který propukne nebo je způsoben následkem nadměrné či neregulované tvorby cytokinu IL-8 v buňkách takového savce, jako jsou, avšak bez omezení na tyto typy buněk, monocyty a/nebo makrofágy, nebo jiných chemokinů, které se váží na receptor IL-8 α nebo β , který se též uvádí jako receptor typu I nebo typu II.

V souladu s tím poskytuje tento vynález způsob léčení choroby zprostředkované chemkinem, kde tento chemokin je takový, který se váže na receptor IL-8 α nebo β a tento způsob

27.08.01

sob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Konkrétně jsou těmito chemokiny IL-8, GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78.

Sloučeniny obecného vzorce I se podávají v množství postačujícím pro inhibici funkce cytokinů, konkrétně IL-8, GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78 takovým způsobem, že se biologicky regulují snížením k normálním hladinám fyziologické funkce nebo v některých případech k subnormálním hladinám pro zlepšení chorobného stavu. Abnormální hladiny IL-8, GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78, například v souvislosti s tímto vynálezem, představují (i) hladiny volného IL-8 vyšší než nebo rovné 1 pg/ml, (ii) jakýkoliv IL-8, GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78 související s buňkou nad normálními fyziologickými hladinami nebo (iii) přítomnost IL-8, , GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78 nad bazálními hladinami v buňkách či v tkáních, ve kterých se IL-8, GRO α , GRO β , GROgama, NAP-2 nebo ENA-78 tvoří.

Sloučeniny obecného vzorce I mají obecně delší poločas a zlepšenou perorální biologickou dostupnost než sloučeniny popisované v publikacích WO 96/25157 a WO 97/29743, jejichž uveřejnění se zde zahrnuje formou odkazu.

Existuje mnoho chorobných stavů, při kterých se neregulovaná tvorba IL-8 účastní náhlého propuknutí nebo způsobení onemocnění. Choroby zprostředkované chemokiny zahrnují psoriázu, atopickou dermatitidu a osteoartritidu, revmatickou artritidu, astma, chronickou obstrukční plicní chorobu, syndrom respirační tísně dospělých, zánětlivé střevní onemocnění, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, mrtvici, septický šok, mnohočetnou sklerosu, endotoxický šok, gramne-

27.08.01

gativní sepsi, toxický šokový syndrom, kardiální a renální reperfusní poškození, glomerulonefritidu, trombozu, reakci štěpu proti příjemci, Alzheimerovu chorobu, odmítnutí aloimplantátu, malárii, restenosu, angiogenesi, atherosklerosu, osteoporosu, záněty dásní a nežádoucí uvolňování hemopoetických kmenových buněk a choroby způsobené respiračními viry, herpesviry a viry žloutenky, meningitidu, herpetickou encefalitidu, vasculitidu CNS, traumatické poškození mozku, tumory centrální nervové soustavy, subarachnoidální krvácení, trauma po chirurgických výkonech, intersticiální pneumonitidu, hypersensitivitu, arthritidu vyvolanou krystalky, akutní a chronickou pankreatitidu, akutní alkoholickou hepatitidu, nekrotizující enterokolitidu, chronickou sinusitidu, uveitidu, polymyositidu, vaskulitidu, akné, žaludeční a dvanácterníkové vředy, celiakální onemocnění, esofagitidu, glositidu, obstrukci dýchacích cest, přecitlivělost dýchacích cest, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonii, bronchiektasie, bronchiolitidu, bronchiolitis obliterans, chronickou bronchitidu, cor pulmonae, dušnost, emphysem, hyperkapneu, hyperinflaci, hypoxemii, hypoxii, chirurgické zmenšení objemu plic, plicní fibrosu, plicní hypertensi, hypertrofii pravé komory, sarkoidosu, onemocnění drobných dýchacích cest, poruchy ventilace-perfúze, sípot a lupus.

Tyto choroby jsou především charakterizované masivní neutrofilní infiltrací, infiltrací T-buňkami nebo neovaskulárním růstem a souvisejí se zvýšenou tvorbou IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 nebo ENA-78, které jsou odpovědné za chemotaxi neutrofilů k místu zánětu nebo za směrový růst endotheliálních buněk. Oproti ostatním zánětlivým cytokinům (IL-1, TNF a IL-6) mají IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 nebo ENA-78 jedinečnou vlastnost podpory chemotaxe neutrofilů s uvolňováním enzymů včetně avšak bez omezení uvolňování

27.08.01

elastasy stejně tak jako tvorby superoxidu a aktivace. α -chemokiny, avšak zejména GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 nebo ENA-78 působící prostřednictvím receptorů IL-8 typu I nebo II, mohou podporovat neovaskularizaci tumorů podporou směrového růstu buněk endothelu. Proto by inhibice chemotaxe indukované IL-8 vedla k přímému potlačení neutrofilní infiltrace.

Nedávný důkaz též zahrnuje úlohu chemokinů při léčení infekcí HIV, Littleman a kol., Nature, 381, 661 (1996) a Koup a kol., Nature, 381, 667 (1996).

Nynější důkaz se též týká použití inhibitorů IL-8 při léčení atherosklerosy. První odkaz [Boisvert a kol., 101, 353-363 (1998)] ukazuje prostřednictvím transplantace kostní dřeně, že nepřítomnost receptorů IL-8 na kmenových buňkách (a tím na monocitech/makrofázích) vede ke snížení rozvoje atherosklerotických plátů u myši s nedostatečností receptorů LDL. Další podporující odkazy jsou: Apostolopoulos a kol., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 16, 1007-1012 (1996), Liu a kol., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17, 317-323 (1997), Rus a kol., Atherosclerosis, 127, 263-267 (1996), Wang a kol., J. Biol. Chem., 271, 8837-8842 (1996), Yue a kol., Eur. J. Pharmacol., 240, 81-84 (1993), Koch a kol., Am. J. Pathol., 142, 1423-1431 (1993), Lee a kol., Immunol. Lett., 53, 109-113 (1996) a Terkeltaub a kol., Arterioscler. Thromb., 14, 47-53 (1994).

Tento vynález též poskytuje prostředky ošetřování při akutní léčbě stejně tak jako při prevenci u jednotlivců, u kterých lze očekávat odpověď na sloučeniny obecného vzorce I, které jsou antagonisty chemokinových receptorů, při poškození centrální nervové soustavy.

27.08.01

Poškození centrální nervové soustavy se zde definuje tak, že zahrnuje otevřené i penetrující trauma v oblasti hlavy, jako je tomu při chirurgických výkonech, nebo uzavřené traumatické poškození v oblasti hlavy, jako je tomu při poranění v této oblasti. Tato definice též zahrnuje ischemickou mrtvici, zejména v oblasti mozku.

Ischemickou mrtvici lze definovat jako ohniskovou neurologickou poruchu, která vyplývá z nedostatečného zásobování krví v dané oblasti mozku, obvykle následkem embolie, thrombu nebo místního atheromatického uzávěru cévy. Ukazuje se úloha zánětlivých cytokinů v této oblasti a tento vynález poskytuje prostředek pro možnou léčbu těchto poškození. Dosud je k dispozici málo způsobů léčení pro tento typ akutního poškození.

TNF- α je cytokin s prozánětlivým působením včetně molekulární exprese adheze leukocytů na endothel. Leukocyty infiltrují ischemické poškození mozku, takže sloučeniny, které inhibují nebo snižují hladiny TNF, by byly užitečné pro léčbu ischemického poškození mozku. Viz publikaci Liu a kol., Stroke, 25, 1481-1488 (1994), jejíž znění se zde zahrnuje formou odkazu.

Modely uzavřených poškození hlavy a léčení směsnými prostředky 5-LO/CO diskutují Shohami a kol. v publikaci J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, 3, 99-107 (1992), jejíž znění se zde zahrnuje formou odkazu. Zjišťuje se, že léčba s potlačením tvorby otoku zlepšuje funkční výsledky u léčených zvířat.

Sloučeniny obecného vzorce I se podávají v množství

27.08.01

dostatečném pro inhibici vazby IL-8 na α nebo β receptory IL-8, jak ukazuje snížení neutrofilní chemotaxe a aktivace. Objev, že sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory vazby IL-8, se zakládá na účincích sloučenin obecného vzorce I ve vazebných receptorových rozborech in vitro, které se zde popisují. Ukazuje se, že sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory typu II receptorů IL-8.

Pojem "onemocnění nebo chorobný stav zprostředkovaný IL-8" se týká veškerých chorobných stavů, při kterých hraje úlohu IL-8, GRO α , GRO β , GROgamma, NAP-2 nebo ENA-78, buď tvorbou IL-8, GRO α , GRO β , GROgamma, NAP-2 nebo ENA-78 samotných nebo tím, že IL-8, GRO α , GRO β , GROgamma, NAP-2 nebo ENA-78 způsobuje uvolňování dalšího monokinu, jako je, avšak bez omezení, IL-1, IL-6 nebo TNF. Chorobný stav při kterém je podstatnou složkou například IL-1 a, při kterém se jeho tvorba či působení náhle zvyšuje nebo nastává sekrece jako odpověď na IL-8, je tedy třeba uvažovat jako chorobný stav zprostředkovaný IL-8.

Pojem "onemocnění nebo chorobný stav zprostředkovaný chemokinem" se týká kterýchkoliv a veškerých chorobných stavů, při kterých hraje roli některý chemokin, který se váže na receptory IL-8 α nebo β , jako je, avšak bez omezení, IL-8, GRO α , GRO β , GROgamma, NAP-2 nebo ENA-78. To by zahrnovalo chorobný stav, při kterém hraje roli IL-8, buď tvorbou IL-8 samotného nebo tím, že IL-8 způsobuje uvolňování dalšího monokinu, jako je, avšak bez omezení, IL-1, IL-6 nebo TNF. Chorobný stav, při kterém je podstatnou složkou například IL-1, jehož tvorba propuká nebo se uskutečňuje jako odpověď na IL-8, je tedy třeba uvažovat jako chorobný stav zprostředkovaný IL-8.

27.08.01

Pojem "cytokin", jak se zde používá, se týká kteréhokoliv uvolňovaného polypeptidu, který ovlivňuje funkce buněk a který je molekulou modulující interakci mezi buňkami při imunitní zánětlivé či hemopoetické odpovědi. Cytokin zahrnuje, avšak bez omezení, monokiny a lymfokiny bez ohledu na to, která buňka je vytváří. Monokin se například obecně uvádí jako složka vytvářená a vylučovaná mononukleárními buňkami, jako jsou makrofágy a/nebo monocyty. Monokiny však tvoří též řada dalších buněk, jako jsou buňky přirození zabijedci, fibroblasty, basofily, neutrofilny, buňky endothelu, mozkové astrocyty, buňky stromatu kostní dřene, epidermální keratinocyty a B-lymfocyty. Lymfokiny se obecně uvádějí jako složky vytvářené lymfocyty. Příklady cytokinů zahrnují, avšak bez omezení, Interlekin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), faktor nekrosy tumoru-alfa (TNF- α) a faktor nekrosy tumoru-beta (TNF- β).

Pojem "chemokin", jak se zde používá, se týká jakéhokoliv vylučovaného polypeptidu, který ovlivňuje funkce buněk a který představuje molekulu modulující interakce mezi buňkami při imunitní zánětlivé či hemopoetické odpovědi, podobně jako je tomu pro pojem "cytokin" výše. Chemokin se především vylučuje průchodem buněčnými membránami a způsobuje chemotaxi a aktivaci specifických bílých krvinek a leukocytů, neutrofilů, monocytů, makrofágů, T-buněk, B-buněk, buněk endothelu a buněk hladkého svalstva. Příklady chemokinů zahrnují, avšak bez omezení, IL-8, GRO α , GRO β , GROgamma, NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4 a MCP 1, 2 a 3.

Pro použití sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné soli v terapii se tato sloučenina běžně zahrnuje do farmaceutických prostředků v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Proto se tento vynález též týká farmaceutické-

27.08.01

ho prostředku zahrnujícího účinné netoxické množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosnou či zředovací látku.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutické prostředky, které je zahrnují, se mohou vhodným způsobem podávat kteroukoliv z cest konvenčně používaných pro podávání léků, například perorálně, lokálně, parenterálně nebo inhalací. Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat v konvenčních dávkových formách připravených kombinací sloučeniny obecného vzorce I se standardními farmaceutickými nosiči podle konvenčních způsobů. Sloučeniny obecného vzorce I lze též podávat v konvenčních dávkách v kombinaci se známou druhou terapeuticky účinnou látkou. Tyto způsoby mohou zahrnovat mísení, granulaci a lisování nebo rozpouštění složek podle potřeby s vytvořením požadovaného přípravku. Je třeba si uvědomit, že způsob a povaha farmaceuticky přijatelné zředovací látky se určuje množstvím účinné složky, se kterou se má kombinovat, cestou podávání a dalšími dobře známými proměnnými. Nosná látka (nosné látky) musí být "přijatelná" v tom smyslu, že je kompatibilní s dalšími složkami prostředku a nepoškozuje příjemce.

Použitý farmaceutický nosič může být například buď tuhý nebo kapalný. Příklady tuhých nosičů jsou laktosa, bílá hlínka, sacharosa, mastek, želatina, agar, pektin, akáciová klovatina, stearat hořečnatý, kyselina stearová a podobně. Příklady kapalných nosičů jsou sirup, podzemnicový olej, olivový olej, voda a podobně. Nosná či zředovací látka může též zahrnovat látku pro zpoždění účinku dobře známou v oboru, jako je glycerylmonostearat nebo glyceryldistearat, samotný nebo s voskem.

27.08.01

Lze použít široké rozmezí farmaceutických forem. Proto, pokud se použije tuhý nosič, může se prostředek tabletovat, uzavírat do tvrdých želatinových tobolek ve formě prášku nebo pelet nebo ve formě pilulek či pastilek. Množství tuhého nosiče se v širokém rozmezí mění, avšak přednostně je od zhruba 25 mg do zhruba 1 g. Pokud se použije kapalný nosič, je přípravek ve formě sirupu, emulze, měkké želatinové tobolky, sterilní kapaliny pro injekce, jako je ampule, nebo nevodné kapalné suspenze.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat lokálně, to jest nesystémovým způsobem podávání. To zahrnuje aplikaci sloučeniny obecného vzorce I vně na epidermis nebo povrch bukalní dutiny a instilaci této sloučeniny do ucha, oka a nosu takovým způsobem, že sloučenina nevstupuje významně do krevního řečiště. Oproti tomu se systémové podávání týká perorálního, intravenosního, intraperitoneálního nebo intramuskulárního způsobu podávání.

Formulace vhodné pro lokální podávání zahrnují kapalnou nebo polokapalnou přípravku vhodnou pro pronikání kůží k místu zánětu, jako jsou mazání, vodné roztoky, krémy, masti či pasty a kapky vhodné pro podávání do oka, ucha či nosu. Účinná složka může představovat pro lokální podávání od 0,001 do 10 hmotnostních %, například od 1 do 2 hmotnostních % z celkového množství prostředku. Může však činit až 10 hmotnostních %, avšak přednostně nebude představovat více než 5 hmotnostních %, přednostněji od 0,1 do 1 hmotnostního % z celkového množství prostředku.

Vodné roztoky podle tohoto vynálezu zahrnují ty, které jsou vhodné pro aplikaci na kůži či do oka. Oční roztok může zahrnovat sterilní vodný roztok obvykle obsahující bak-

27.08.01

tericidní látku a může se připravovat způsoby podobnými způsobům pro přípravu kapek. Vodné roztoky či mazání pro aplikaci na kůži mohou též zahrnovat prostředek urychlující vysychání a chladící pokožku, jako je alkohol či aceton, a/nebo zvlhčující prostředek, jako je glycerol nebo olej, jako je ricinový olej nebo arašidový olej.

Krémy, masti či pasty podle tohoto vynálezu jsou polotuhé přípravky účinné složky pro vnější aplikaci. Mohou se připravovat smísením účinné složky do jemně rozmělněné nebo práškové formy, samotné nebo v roztoku nebo suspenzi ve vodné či nevodné kapalině s použitím vhodného strojního zařízení, s bází obsahující mazivo nebo bez maziva. Báze může zahrnovat uhlovodíky, jako je tvrdý, měkký nebo kapalný parafin, glycerol, včelí vosk, kovové mýdlo, rostlinný sliz, olej přirozeného původu, jako je mandlový olej, kukuřičný olej, arašidový olej, ricinový olej nebo olivový olej, tuk z vlny nebo jeho deriváty nebo mastnou kyselinu, jako je kyselina stearová nebo kyselina olejová spolu s alkoholem, jako je propylenglykol nebo makrogel. Přípravek může zahrnovat jakýkoliv povrchově aktivní prostředek, jako jsou aniontové, kationtové nebo neiontové povrchově aktivní látky, jako je ester sorbitolu nebo jeho polyoxyethylenový derivát. Lze též zahrnout suspenzační prostředky, jako jsou přirozené klovatiny, celulosové deriváty nebo anorganické látky, jako jsou křemičité hlinky a další složky, jako je lanolin.

Kapky podle tohoto vynálezu mohou zahrnovat sterilní vodné či olejové roztoky či suspenze a mohou se připravovat rozpouštěním účinné složky ve vhodném vodném roztoku baktericidního a/nebo fungicidního prostředku a/nebo jiného ochranného konzervačního prostředku a přednostně zahrnují též povrchově aktivní prostředek. Výsledný roztok se může

27.08.01

potom čerit filtrací, přenášet do vhodné nádoby, která se potom uzavře a sterilizuje autoklávováním nebo udržováním při teplotě 98 až 100 °C po dobu půl hodiny. Alternativně lze roztok sterilizovat filtrací a přenášet do nádoby aseptickým způsobem. Příklady baktericidních a fungicidních prostředků vhodných pro zavedení do kapek jsou dusičnan či octan fenylrtuťnatý (0,002 %), benzalkoniumchlorid (0,01 %) a chlorhexidinacetat (0,01 %). Vhodná rozpouštědla pro přípravu olejovitého roztoku zahrnují glycerol, zředěný alkohol a propylenglykol.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat parenterálně, to jest intravenosním, subkutánním, intranasálním, intrarektálním, intravaginálním nebo intraperitoneálním způsobem podávání. Subkutánní a intramuskulární způsoby parenterálního podávání se obecně preferují. Příslušné dávkové formy pro toto podávání lze připravit konvenčními způsoby. Sloučeniny obecného vzorce I lze též podávat inhalací, to jest intranasálním či perorálním inhalačním podáváním. Příslušné dávkové formy pro takové podávání, jako jsou aerosolové přípravky nebo inhalátory s odměřováním dávky, lze připravit konvenčními způsoby.

Pro všechny způsoby použití, které se zde uveřejňují pro sloučeniny obecného vzorce I, bude dávkový perorální rozpis přednostně od zhruba 0,01 do zhruba 80 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní parenterální dávkový rozpis zhruba 0,001 až zhruba 80 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní režim lokálního podávání bude přednostně od 0,1 mg do 150 mg podávaných jednou až čtyřikrát, přednostně dvakrát nebo třikrát denně. Denní inhalační dávkový rozpis bude přednostně od zhruba 0,01 mg/kg do zhruba 1 mg/kg denně. Ten, kdo má zkušenost v oboru, si rovněž uvědomí, že optimální množství a intervaly me-

27.08.01

zi jednotlivými dávkami sloučeniny I nebo její farmaceuticky přijatelné soli se stanoví povahou a rozsahem léčeného stavu, způsobem, cestou a místem podávání a pro konkrétního pacienta, který se má léčit, a že tyto optimální podmínky lze určit konvenčními způsoby. Ten, kdo má zkušenost v oboru, si rovněž uvědomí, že optimální léčebnou kůru, to jest počet dávek sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli podávaných denně po definovaný počet dnů, určí ten, kdo má zkušenost v oboru, s použitím konvenčního způsobu zkoušek pro určení léčebné kůry.

Následuje popis vynálezu s odkazem na následující biologické příklady, které jsou pouze ilustrativní a nezamýšlejí se tak, že by znamenaly omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Biologické příklady

Inhibiční účinky sloučenin podle tohoto vynálezu na chemokiny IL-8 a GRO- α se určí následujícími rozbory in vitro.

Zkoušky vazby na receptory

Lidský rekombinantní [125 I] IL-8 pochází od Amersham Corp., Arlington Heights, IL a jeho specifická aktivita je 2000 Ci/mmol. GRO- α pochází od NEN-New England Nuclear. Všechny ostatní chemikálie jsou čistoty p.a. Vysoké hladiny rekombinantních lidských receptorů IL-8 typu α a β se individuálně exprimují v buňkách vaječníků čínského křečka, jak popisuje Holmes a kol., Science, 253, 1278 (1991). Membrány buněk ovárií čínského křečka se homogenizují dříve popsáním způsobem [Haour a kol., J. Biol. Chem., 249, 2195-2205

27.08.01

(1974)]. Změna spočívá v homogenizačním pufru 10 mM Tris-HCl, 1 mM síranu hořečnatého, 0,5 mM EDTA, 1 mM PMSF (α -toluensulfonylfluorid), 0,5 mg/litr leupeptinu, pH 7,4. Koncentrace membránového proteinu se stanoví s použitím mikrosoupravy Pierce Co. a bovinního serumalbuminu jako standardu. Veškeré rozbory se provádějí na formátu 96-jamkové desky. Každá reakční směs obsahuje ^{125}I IL-8 (0,25 nM) nebo ^{125}I GRO- α a 0,5 $\mu\text{g/ml}$ IL-8R α nebo 1,0 $\mu\text{g/ml}$ IL-8R β membrán ve 20 mM Bis-Trispropanu a 0,4 mM Tris HCl, pufr o pH 8,0 s obsahem 1,2 mM síranu hořečnatého, 0,1 mM EDTA, 25 mM sodíku a 0,03 % CHAPS. Navíc se přidává daný lék či sloučenina předem rozpuštěná v dimethylsulfoxidu tak, aby konečná koncentrace byla mezi 0,01 nM a 100 μM . Zkoušky se zahajují přidavkem ^{125}I -IL-8. Po 1 h při teplotě místnosti se provádí sběr z desky s použitím 96-jamkového zařízení Tomtec na filtrační materiál ze skleněných vláken s 1% polyethyleniminem/0,5% BSA a provede se promytí 3x puforem 25 mM chloridu sodného, 10 mM TrisHCl, 1 mM síranu hořečnatého, 0,5 mM EDTA, 0,03 % CHAPS, pH 7,4. Filtr se poté vysuší a měří se četnost impulsů kapalinovým scintilačním počítačem Betaplate. Receptor rekombinantního IL-8R α (typu I) se zde též uvádí jako nepermisivní receptor a rekombinantní receptor IL-8R β (typu II) se uvádí jako permisivní receptor.

Representativní sloučeniny obecného vzorce I, příklady 1 až 106, vykazují pozitivní inhibiční aktivitu v této zkoušce při hladinách $\text{IC}_{50} < 30 \mu\text{M}$.

Zkouška chemotaxe

Inhibiční vlastnosti těchto sloučenin in vitro se stanoví zkouškou neutrofilní chemotaxe, jak se popisuje v Current Protocols in Immunology, díl I, dodatek 1, článek

27.08.01

6.12.3., jehož uveřejnění se zde zahrnuje jako celek formou odkazu. Neutrofily se izolují z lidské krve podle popisu v Current Protocols in Immunology, díl I, dodatek 1, článek 7.23.1, jehož uveřejnění se zde zahrnuje jako celek formou odkazu. Chemoatraktanty IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO-gama a NAP-2 se umístí do spodní komory 48-jamkového zařízení multiwell (Neuro Probe, Cabin John, MD) při koncentraci mezi 0,1 a 100 nM. Obě komory se navzájem oddělí polykarbonátovým filtrem 5 μ M. Při testování sloučenin podle tohoto vynálezu se sloučeniny mísí s buňkami (0,001 až 1000 nM) těsně před přidáním buněk do vrchní komory. Inkubace pokračuje po dobu mezi zhruba 45 a 90 min zhruba při teplotě 37 °C ve zvlhčovaném inkubátoru s atmosférou 5% oxidu uhličitého. Na konci doby inkubace se polykarbonátová membrána odstraní a její vrchní strana se promyje, poté se membrána obarví způsobem Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL, USA). Buňky vykazující chemotaxi k chemokinu se počítají pomocí mikroskopu. Obecně se pro každý vzorek počítají čtyři pole, počty se průměrují s obdržáním průměrného počtu buněk, které migrovaly. Každý vzorek se testuje ve třech provedeních a každá sloučenina se opakuje alespoň čtyřikrát. Pro některé buňky (buňky pozitivní kontroly) se nepřidává žádná sloučenina a tyto buňky představují maximální chemotaktickou odpověď buněk. V případě požadavku na negativní (nestimulovanou) kontrolu se nepřidává žádný chemokin do spodní komory. Rozdíl mezi pozitivní kontrolou a negativní kontrolou představuje chemotaktickou aktivitu buněk.

Zkouška uvolňování elastasy

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se testují ohledně jejich schopnosti zabránit uvolňování elastasy z lidských neutrofilů. Neutrofily se izolují z lidské krve, jak se po-

27.08.01

pisuje v Current Protocols in Immunology, díl I, dodatek 1, článek 7.23.1. PMN (polymorfonukleární buňky), $0,88 \times 10^6$, suspendované v Ringerově roztoku (chlorid sodný 118, chlorid draselný 4,56, hydrogenuhličitán sodný 25, dihydrogenfosforečnan draselný 1,03, glukosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) se umístí do jednotlivých jamek 96-jamkové desky v objemu 50 μ l. K této desce se přidává zkoušená sloučenina (0,001 až 1000 nM) v objemu 50 μ l, Cytochalasin B v objemu 50 μ l (20 μ g/ml) a Ringerův pufr v objemu 50 μ l. Tyto buňky se ponechají ohřát (37 °C, 5 % oxidu uhličitého, 95% relativní vlhkost) po dobu 5 min před přidavkem IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ nebo NAP-2 o konečné koncentraci 0,01 až 1000 nM. Reakce pokračuje po dobu 45 min, poté se 96-jamková deska centrifuguje (800 g, 5 min) a odebere se 100 μ l supernatantu. Supernatant se přidá na další 96-jamkovou desku s následným přidáním umělého elastasového substrátu (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) do konečné koncentrace 6 μ g/ml rozpuštěného ve fyziologickém roztoku pufovaném fosfatem. Deska se ihned umístí na fluorescenční zařízení pro odečítání 96-jamkových desek (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) a údaje se odečítají v intervalech 3 min podle způsobu Nakajimy a kol., J. Biol. Chem., 254, 4027 (1979). Množství uvolněné elastasy z polymorfonukleárních buněk se vypočítá měřením míry degradace MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

TNF- α ve zkoušce traumatického poškození mozku

Tato zkouška poskytuje vyšetření exprese mRNA faktoru nekrosy tumoru ve specifických oblastech mozku po experimentálně indukovaném laterálním kapalinovém perfusním traumatickým poškozením mozku (TBI) u krys. Dospělé krysy Sprague-Dawley (n = 42) se v narkose sodnou solí pentobarbitalu

27.08.01

(60 mg/kg intraperitoneálně) podrobí laterálnímu kapalinovému perkusnímu poškození mozku o mírné závažnosti (0,24 MPa) zaměřenému na levou tempoparietální kůru ($n = 18$) nebo operaci bez poškození (narkosa a operace bez poškození, $n = 18$). Zvířata se utratí dekapitací v časech 1, 6 a 24 h po poškození, mozky se vyjmou a připraví se vzorky tkáně levé (poškozené) parietální kůry (LC), odpovídající oblasti v kontralaterální pravé kůře (RC), kůry přilehlé k poškozené parietální kůře (LA), odpovídající přilehlé oblasti v pravé kůře (RA) levého hipokampu (LH) a pravého hipokampu (RH). Celková RNA se izoluje a provede se Northernovo blotování a kvantitativní vyjádření vzhledem k RNA TNF- α pozitivní kontroly (makrofágy = 100 %). Význačný vzrůst exprese mRNA TNF- α se pozoruje ve vzorcích LH (104 ± 17 % pozitivní kontroly, $p < 0,05$ ve srovnání s operací bez poškození), LC (105 ± 21 %, $p < 0,01$) a LA (69 ± 8 %, $p < 0,01$) v traumatizované hemisféře 1 h po poškození. Zvýšená exprese mRNA TNF- α se rovněž pozoruje v LH (46 ± 8 %, $p < 0,05$), LC (30 ± 3 %, $p < 0,01$) a LA (32 ± 3 %, $p < 0,01$) po 6 h, která vymizí 24 h po poškození. V kontralaterální hemisféře se exprese mRNA TNF- α zvyšuje v RH (46 ± 2 %, $p < 0,01$), RC (4 ± 3 %) a RA (22 ± 8 %) 1 h po poranění a v RH (28 ± 11 %), RC (7 ± 5 %) a RA (26 ± 6 %, $p < 0,05$) 6 h po poranění, avšak nikoliv 24 h po poranění. U zvířat operovaných bez poranění se nepozorují žádné konsistentní změny exprese mRNA TNF- α v žádné ze 6 oblastí mozku, v žádné hemisféře a v žádném časovém intervalu. Tyto výsledky ukazují, že po parasagitálním kapalinovém perkusním poškození mozku se dočasná exprese mRNA TNF- α pozměňuje ve specifických oblastech mozku včetně oblastí netraumatizované hemisféry. Jelikož je TNF- α schopen indukovat faktor růstu nervů (NGF) a stimulovat uvolňování dalších cytokinů z aktivovaných astrocytů, hraje toto posttraumatické pozměnění genové exprese TNF- α důležitou úlohu při akutní

27.08.01

i regenerační odpovědi na trauma CNS.

Model poškození CNS pro mRNA IL-1 β

Tato zkouška charakterizuje regionální expresi mRNA interleukinu-1 β (IL-1 β) ve specifických oblastech mozku po experimentálním laterálním kapalinovém perkusním traumatickém poškození mozku (TBI) u krys. Dospělé krysy Sprague-Dawley ($n = 42$) se podrobí narkose sodnou solí pentobarbitalu (60 mg/kg intraperitoneálně) a laterálnímu kapalinovému perkusnímu poškození mozku o mírné závažnosti (0,24 MPa) zaměřenému na levou temporoparietální kůru ($n = 18$) nebo operaci bez poškození (narkosa a operace bez poškození). Zvířata se utratí v časech 1,6 a 24 h po poškození, mozky se vyjmou a připraví se vzorky tkání levé (poškozené) parietální kůry (LC), odpovídající oblasti kontralaterální pravé kůry (RC), kůry přilehlé k poškozené parietální kůře (LA) odpovídající přilehlé oblasti v pravé kůře (RA, levého hipokampu (LH) a pravého hipokampu (RH). Celková RNA se izoluje a provede se Northernovo blotování a kvantitativní vyjádření mRNA IL-1 β mozkové tkáně jako procento relativní radioaktivity IL-1 β pozitivní makrofágové RNA, která se nanese na stejný gel. 1 h po poškození mozku lze pozorovat význačný a významný vzrůst exprese mRNA IL-1 β v LC ($20,0 \pm 0,7$ % pozitivní kontroly, $n = 6$, $p < 0,05$ ve srovnání s operovanými zvířaty bez poškození), LH ($24,5 \pm 0,9$ %, $p < 0,05$) a LA ($21,5 \pm 3,1$ %, $p < 0,05$) v poškozené hemisféře a tyto hodnoty zůstávají zvýšené do 6. h po poškození v LC ($4,0 \pm 0,4$ %, $n = 6$, $p < 0,05$) a LH ($5,0 \pm 1,3$ %, $p < 0,05$). U zvířat operovaných bez poškození nedochází k žádné expresi mRNA IL-1 β v žádné z příslušných oblastí mozku. Tyto výsledky ukazují, že po TBI je exprese mRNA IL-1 β regionálně stimulovaná ve specifických oblastech mozku. Tyto regionální změny cytokinů, ja-

27.08.01

ko je IL-18, hraje úlohu ve stavech po traumatu.

. .
. .
Veškeré publikace včetně, avšak bez omezení, patentů a patentových přihlášek citované v této specifikaci se zde zahrnují formou odkazu tak, jako kdyby každá jednotlivá publikace zde byla specificky a jednotlivě popsána v plném znění.

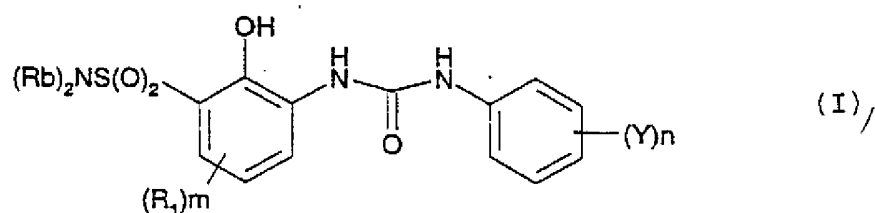
Popis poskytnutý výše plně popisuje vynález včetně jeho preferovaných ztělesnění. Modifikace a zlepšení ztělesnění, která se zde popisují, patří do rámce následujících nároků. Bez dalšího zpracování lze uvažovat, že ten, kdo má zkušenost v oboru, využije s použitím předchozího popisu tento vynález v jeho plném rozsahu. Proto příklady, které se zde popisují, jsou sestaveny čistě jako ilustrativní a žádným způsobem nepředstavují omezení rozsahu tohoto vynálezu. Ztělesnění tohoto vynálezu, jehož exkluzivní vlastnictví se nárokuje, se definují níže.

27.08.01

7V 2001-2AD

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R_b jsou nezávisle na sobě atom vodíku, skupina NR_6R_7 , hydroxylová skupina, skupina OR_a , C_{1-5} alkylová skupina, arylová skupina, aryl- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, aryl- $(C_{2-4}$ alkenylová) skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkyl- $(C_{1-5}$ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroaryl- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, heteroaryl- $(C_{2-4}$ alkenylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina nebo heterocyklický kruh- $(C_{2-4}$ alkenylová) skupina a všechny tyto zbytky mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle na sobě atomy halogenu, nitroskupinou, C_{1-4} alkylovou skupinou substituovanou atomy halogenu, C_{1-4} alkylovou skupinou, aminoskupinou, mono nebo di- $(C_{1-4}$ alkylsubstituovanou) aminoskupinou, skupinou OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxylovou skupinou, skupinou

27.08.01

$\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $\text{S}(\text{O})_t\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{NHS}(\text{O})_t\text{R}_a$. Alternativně se mohou dva substituenty R_b spojit s vytvořením tříčlenného až desetičlenného kruhu, případně substituovaného a obsahujícího navíc k případně substituované C_{1-4} alkylové skupině nezávisle na sobě 1 až 3 skupiny NR_a , O, S, SO nebo SO_2 , které mohou být případně nenasycené,

R_a je alkylová skupina, arylová skupina, aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, hetero-aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heterocyklická skupina, skupina COOR_a nebo heterocyklický kruh- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případně substituované,

R_a' je alkylová skupina, arylová skupina, aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heteroarylová skupina, hetero-aryl- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina, heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh- $(\text{C}_{1-4}$ alkylová) skupina a všechny tyto skupiny mohou být případně substituované,

m je celé číslo 1 až 3,

m' je nula nebo celé číslo 1 až 2,

n je celé číslo 1 až 3,

q je 0, nebo celé číslo 1 až 10,

t je 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

s je celé číslo 1 až 3,

27.08.01

R_1 se nezávisle na sobě volí z případů atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, C_{1-10} alkylová skupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomem halogenu, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkoxykupina, C_{1-10} alkoxykupina substituovaná atomem halogenu, azidová skupina, skupina $S(O)_x R_4$, $(CR_8 R_8)_q - S(O)_x R_4$, hydroxylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, arylová skupina, aryl- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, aryl- $(C_{2-10}$ alkenylová) skupina, aryloxyskupina, aryl- $(C_{1-4}$ alkyloxyskupina), heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroaryl- $(C_{2-10}$ alkenylová) skupina, heteroaryl- $(C_{1-4}$ alkyloxyskupina), heterocyklická skupina, heterocyklický kruh- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, heterocyklický kruh- $(C_{1-4}$ alkyloxyskupina), heterocyklický kruh- $(C_{2-10}$ alkenylová) skupina, skupina $(CR_8 R_8)_q - NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_5$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O)NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_8 R_8)_q C(O)R_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)R_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)OR_{11}$, $(CR_8 R_8)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_8 R_8)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q NR_4 C(O)R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q C(NR_4)NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q NHS(O)_x R_{13}$, $(CR_8 R_8)_q S(O)_x NR_4 R_5$ nebo mohou dva zbytky R_1 tvořit $O-(CH_2)_5 O$ nebo pětičlenný až šestičlenný nasycený či nenasyčený kruh a alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované,

R_4 a R_5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná C_{1-4} alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aryl- $(C_{1-4}$ alkylová) skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroaryl-

27.08.01

-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina nebo skupiny R_4 a R_5 spolu s dusíkem, ke kterému se připojují, tvoří pětičlenný až sedmičlenný kruh, který může případně zahrnovat přídatný heteroatom zvolený z atomů kyslíku, dusíku a síry,

R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina, heteroarylová skupina, arylová skupina, alkylarylová skupina, alkyl-(C_{1-4} heteroalkylová) skupina, které mohou být všechny případně substituované nebo R_6 a R_7 spolu s atomem dusíku, ke kterému se připojují, tvoří pětičlenný až šestičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom zvolený z atomů kyslíku, dusíku či síry a který může být případně substituovaný,

Y je atom vodíku, atom halogenu, nitroskupina, kyano-skupina, C_{1-10} alkylová skupina substituovaná atomem halogenu, C_{1-10} alkylová skupina, C_{2-10} alkenylová skupina, C_{1-10} alkoxy skupina, C_{1-10} alkoxy skupina substituovaná atomem halogenu, azidová skupina, skupina $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_2$, $(CR_8R_8)_qOR_2$, hydroxylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, arylová skupina, aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, aryloxyskupina, aryl-(C_{1-4} alkyloxyskupina), aryl-(C_{2-10} alkenylová) skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroaryl-(C_{1-4} alkyloxyskupina), heteroaryl-(C_{2-10} alkenylová) skupina, heterocyklická skupina, heterocyklický kruh-(C_{1-4} alkylová) skupina, heterocyklický kruh-(C_{2-10} alkenylová) skupina, skupina $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC-$

27.08.01

$(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)-
 $-C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(C_{2-10}$ alkenyl)- $C(O)OR_{11}$,
 $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS-$
 $(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$,
 $(CR_8R_8)_q(NR_4)C(NR_5)R_{11}$ nebo dvě skupiny Y mohou spo-
 lečně vytvářet $O-(CH_2)_n-O$ nebo pětičlenný až šesti-
 členný nasycený či nenasycený kruh a alkylové, arylo-
 vé, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové,
 heterocyklické, heterocykloalkylové skupiny mohou být
 případně substituované,

R_8 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina,

R_9 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina,

R_{10} je skupina $(C_{1-10}$ alkyl)- $C(O)_2R_8$,

R_{11} je atom vodíku, případně substituovaná C_{1-4} alkylová
 skupina, případně substituovaná arylová skupina, pří-
 padně substituovaná aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina,
 případně substituovaná heteroarylová skupina, případ-
 ně substituovaná heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina,
 případně substituovaná heterocyklická skupina nebo
 případně substituovaný heterocyklický kruh-(C_{1-4} al-
 kylová) skupina,

R_{13} je ve vhodných případech C_{1-4} alkylová skupina, ary-
 lová skupina, aryl-(C_{1-4} alkylová) skupina, hetero-
 arylová skupina, heteroaryl-(C_{1-4} alkylová) skupina,
 heterocyklická skupina nebo heterocyklický kruh-
 -(C_{1-4} alkylová) skupina

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

27.08.01

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_1 představuje substituci v poloze 4 skupinou odebírající elektron.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které R_1 je atom halogenu, kyanoskupina nebo nitroskupina.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které R_1 je atom halogenu.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které R_1 je navzájem nezávisle atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které Y představuje jeden substituent v poloze 2' nebo 3' nebo dva substituenty v polohách 2' a 3' monocyklického kruhu.

7. Sloučenina podle nároku 6, ve které Y je atom halogenu.

8. Sloučenina podle nároku 4, ve které Y je nezávisle atom fluoru, chloru nebo bromu.

9. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_b je atom vodíku, C_{1-4} alkylová skupina nebo C_{1-4} alkylová skupina substituovaná skupinou $C(O)OH$ nebo $C(O)OR_a$.

10. Sloučenina podle nároku 1, ve které Y je atom halogenu, n je 1 nebo 2, R_1 je atom halogenu, m je 1 nebo 2 a R_b je nezávisle na sobě atom vodíku, C_{1-4} alkylová skupina, C_{1-4} alkylová skupina substituovaná skupinou $C(O)OH$ nebo $C(O)OR_a$.

27.08.01

11. Sloučenina podle nároku 1, která se volí z následujícího seznamu sloučenin:

N-(2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-N"-benzylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-N"-benzylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N",N"-dimethyl)aminosulfonyl-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-N",N"-dimethylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-N"-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-[N-(methoxykarbonylmethyl)aminosulfonyl]-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-[N"- (methoxykarbonylmethyl)aminosulfonyl]-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

27.08.01

N-[2-hydroxy-3-[(N"-2-karboxymethyl)aminosulfonyl]-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-[(N"-2-karboxymethyl)aminosulfonyl]-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl]-N'-fenylmočovina

N-(2-hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-fenoxyfenyl)močovina

N-(2-hydroxy-3-[N"- (3-karboxyethyl)-aminosulfonyl]-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(isopropylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2-methoxyfenyl)močovina

N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-methylenedioxyfenyl)močovina

N-(2-benzyloxyfenyl)-N'-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonyl-

... ..
... ..

fenyl)močovina

N-[3-(N"-allylaminosulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(2-trifluorethyl)aminosulfonyl]-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2,3-dichlorfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-N"-(fenyl-
aminosulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[2-hydroxy-4-methoxy-3-N"-(fenyl-
aminosulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-(2-methoxyethyl)-
aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinyl-
sulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-morfolinylsulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[3-[N"-[3-(terc.butoxykarbonylamino)propyl]aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[3-(terc.butoxykarbonylamino)-
propyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

trifluoracetat N-[3-[N"-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-

27.08.01

-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

hydrochlorid N-[3-[N''-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

trifluoracetat N-[3-[N''-(3-aminopropyl)aminosulfonyl]-
-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[2-(terc.butoxykarbonylamino)-
ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[N''-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-
fenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-
-1-yl]sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[[4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-
-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-piperaziny-
sulfonyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

trifluoracetat N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-
-(piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]močoviny

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methylthiopropyl)amino-
sulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(3-methyl-
thiopropyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

draselná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-

27.08.01

-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

sodná sůl N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[N''-[2-(dimethylamino)ethyl]-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-3-[N''-[2-(dimethylamino)ethyl]-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]-aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfonyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(morfolinyl)-ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(morfolinyl)-ethyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-chlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[2-(4-morfolinyl)ethyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

27.08.01

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinylsulfonyl)fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(4-thiomorfolinyl-
sulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)-
aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-[N'',N''-di-(2-hydroxyethyl)aminosulfonyl]-2-
-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methylsulfinyl)propyl]-
aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[3-(methyl-
sulfinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-[(1-terc.butoxykarbonilpiperidin-
-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-4-chlor-2-hydroxy-
fenyl]močovina

N-[3-[N''-[(1-terc.butoxykarbonilpiperidin-4-yl)methyl]-
aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlor-
fenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfo-
linosulfonyl)fenyl]močovina

trifluoracetat N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-[(piperidin-4-

27.08.01

-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-
-[(piperidin-4-yl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2-bromfenyl)močovina

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-(1-azetidinylsulfonyl)-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-
-(2,3-dichlorfenyl)močovina

draselná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N'',N''-dimethyl-
aminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

sodná sůl N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N'',N''-dimethyl-
aminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N''-cyklopropylaminosulfonyl)-
-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(N'-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-3-(N'-cyklopropylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N''-propylamino-
sulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N''-propylaminosulfonyl)fenyl]-

27.08.01

-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-propylaminosulfonyl)fenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)]-
-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-3-(N"-ethylaminosulfonyl)-2-hydroxyfenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-
-5-karboxypentyl]-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-
močovina

N-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-
-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlor-
fenyl)močovina

N-[3-[N"-[5-(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-
-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlor-
fenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"- (2-hydroxy-
ethyl)aminosulfonyl]močovina

N-(2,3-dichlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"- (2-hydroxy-
ethyl)aminosulfonyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N"-[[(2-bromfenylamino)karboxy]-

27.08.01

ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[N''-(2-benzyloxyethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-cyklopropylmethylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-methoxy-N''-methylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-methoxy-N''-methylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-methoxy-N''-methylaminosulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-pyrrolidinylsulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-pyrrolidinylsulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močovina

N-[2-hydroxy-3-(N''-pyrrolidinylsulfonyl)-4-chlorfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(4-piridinylamino-

27.08.01

sulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(4-piridinylaminosulfonyl]fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-
-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-
aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(tetrahydro-
-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(2R)-(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-
aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(2S)-(tetrahydro-
-2-furanyl)methyl]aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[[2-(2S)-(tetrahydro-2-furanyl)-
methyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentyl-
aminosulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina a N-(2-chlorfenyl)-N'-
-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-cyklopentylaminosulfonyl)-
fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinyl-
aminosulfonyl)fenyl]močovina

27.08.01

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinyl-
aminosulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroiso-
kazyloaminosulfonyl)fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-tetrahydroisoxazyloaminosulfonyl)-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-chlorfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-N"-(tetrahydro-
isoxazyloaminosulfonyl)fenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxy-
ethyl)aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-
fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-isopropoxyethyl)aminosulfonyl]-
fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)-
aminosulfonyl]fenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-
-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-ethoxyethyl)aminosulfonyl]fenyl]-
-N'-(2-chlorfenyl)močovina

27.08.01

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)-azetidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-methoxykarbonyl)azetidin-1-yl]-sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[(2-karboxy)azetidin-1-yl]-sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny
a hydrochlorid N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N"-[3-(4-morfolinyl)propyl]aminosulfonyl]fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

27.08.01

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-methoxy-karbonyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(2-karboxy)-pyrrolidin-1-yl]sulfonylphenyl]močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[3-[N''-(terc.butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina a N-[3-[N''-(terc.-butyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-[N''-5-[(terc.butoxykarbonylamino)-5-karboxypentyl]-aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močovina

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)-močoviny

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny

hydrochlorid N-[3-[N''-(5-amino-5-karboxypentyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-bromfenyl)močoviny

N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-

27.08.01

fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolino-sulfonyl)-2-hydroxyfenyl]močovina

N-[4-chlor-3-(1,1-dioxidothiomorfolinosulfonyl)-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-[N"-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]amino-sulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močovina

trifluoracetat N-[3-[N"-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

N-[3-[N"-[2-(terc.butoxykarbonylamino)ethyl]aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[3-[N"-(2-aminoethyl)aminosulfonyl]-4-chlor-2-hydroxy-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-brom-3-fluorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(aminosulfonyl)fenyl]-N'-(2-chlor-3-fluorfenyl)močovina

hydrochlorid N-(2-bromfenyl)-N'-[4-chlor-3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)methylaminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]močoviny

27.08.01

hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny

hydrochlorid N-[4-chlor-3-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl-aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2-chlorfenyl)močoviny

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 11 zvolená z následujícího seznamu sloučenin:

N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[S-(-)-(2-methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonylfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(N"-isoxazolidinylaminosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-oxidothiomorfolinosulfonyl)-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina

N-[4-chlor-3-[N",N"-di-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-2-hydroxyfenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina.

13. Sloučenina podle nároku 12, která je ve formě sodné soli.

14. Sloučenina podle nároku 13, která je ve formě draselné soli.

15. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í

27.08.01

s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku nebo zředovací látku.

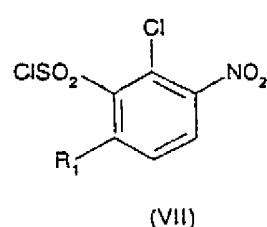
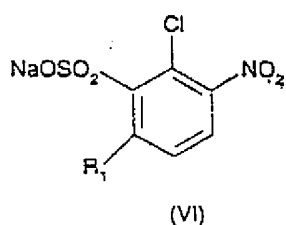
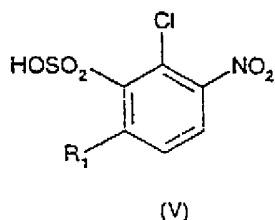
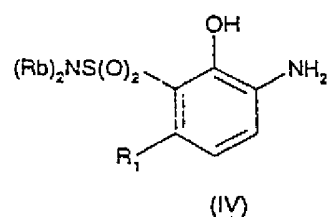
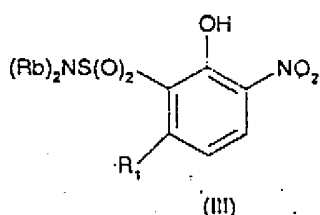
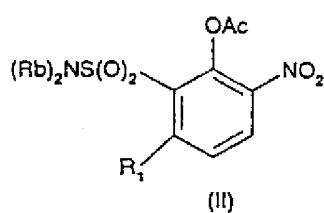
16. Způsob léčení onemocnění zprostředkovaného chemokinem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se chemokin váže na receptor IL-8 a nebo b u savce a spočívající v podávání tomuto savci účinného množství sloučeniny vzorce podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je tento savec postižený onemocněním zprostředkovaným některým chemokinem zvoleným z případů atopické dermatitidy, osteoarthritis, revmatické arthritidy, astmatu, chronické obstrukční plicní choroby, syndromu respirační tísně dospělých, zánětlivého střevního onemocnění, Crohnovy choroby, ulcerativní kolitidy, mrtvice, septického šoku, mnohočetné sklerozy, endotoxického šoku, psoriasis, gramnegativní sepse, syndromu toxického šoku, reperfusního poškození srdce a ledvin, glomerulonefritidy, thrombocy, reakce mezi štěpem a hostitelem, Alzheimerovy choroby, odmítnutí aloštěpu, malárie, restenozy, angiogenese, aterosklerozy, osteoporoz, gingivitidy a nežádoucího uvolňování hemopoetických kmenových buněk, chorob způsobených respiračními viry, herpesviry a viry hepatitidy, meningitidy, herpetické encefalitidy, vaskulitidy centrální nervové soustavy, traumatického poškození mozku, tumorů centrální nervové soustavy, subarachnoidálního krvácení, traumatu po chirurgickém výkonu, cystické fibrozy, předčasných stahů před porodem, kašle, pruritu, intersticiální pneumonitidy, přecitlivělosti, arthritidy indukované krystaly, Lyme arthritidy, fibrodysplasia ossificans progressiva, akutní a chronické pankreatitidy, akutní alkoholické hepatitidy, nekrotizující en-

27.08.07

terokolitidy, chronické sinusitidy, uveitidy, polymyositidy, vaskulitidy, akné, gastrických a duodenálních vředů, celiakální choroby, esofagitidy, glositidy, obstrukce dýchacích cest, nadměrné reakce dýchacích cest, bronchiolitis obliterans, organizované pneumonie, bronchiektasie, bronchiolitis obliterans, chronické bronchitidy, cor pulmonae, dušnosti, emfysemu, hyperkapney, hyperinflace, hypoxemie, hypoxie, zmenšení objemu plic chirurgickým výkonem, plicní fibrosy, plicní hypertenze, hypertrofie pravé komory, sarkoidosy, onemocnění menších dýchacích cest, ventilačně perfusní poruchy, sípotu a lupusu.

18. Sloučenina zvolená ze skupin odpovídajících obecným vzorcům II, III, IV, V nebo VI níže:

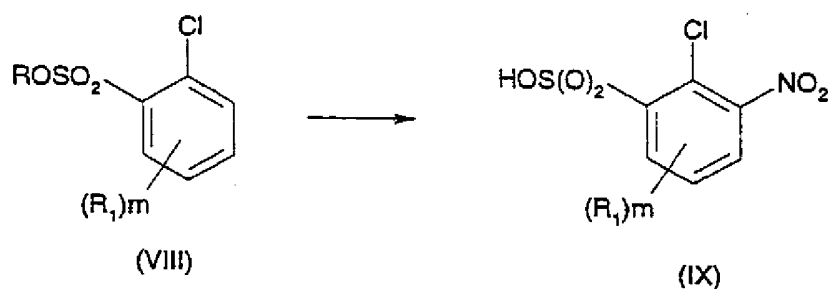


ve kterých

R_1 není atom vodíku.

19. Způsob převedení chlorovaného derivátu obecného vzorce VII na fenol obecného vzorce III, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento chlorovaný derivát reaguje s octanem sodným a 18-C-6 s následnou hydrolýzou kyselinou sírovou a methanolem

27.08.01



kde

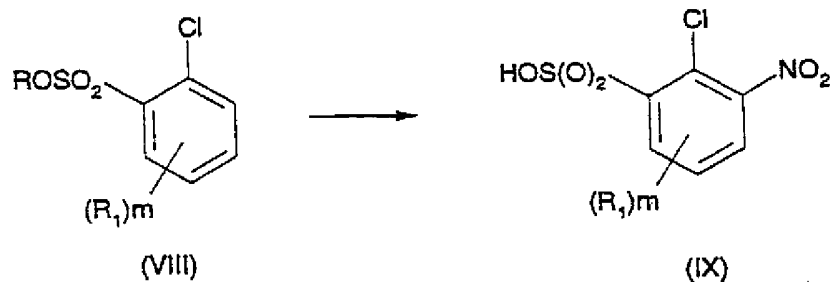
R představuje atom vodíku nebo sodíku a

R_1 odpovídá definici v nároku 1 výše.

20. Způsob převedení chlorovaného derivátu obecného vzorce VII na fenol obecného vzorce III, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že tento chlorovaný derivát reaguje s hydridem sodným a vodou v tetrahydrofuranu.

R = H nebo Na

27.08.01



kde

R představuje atom vodíku nebo sodíku a

R_1 odpovídá definici v nároku 1 výše.

21. Způsob převedení sloučeniny obecného vzorce VIII na nitrosloučeninu obecného vzorce IX, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sulfonová sloučenina reaguje s kyselinou dusičnou v prostředí kyseliny sírové

R = H nebo Na