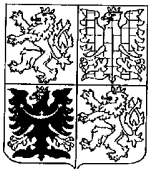


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 22.12.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 22.12.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/996344

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.12.2000
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: PCT/US98/26081

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/32436

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2351

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 275/24

C 07 D 213/02

C 07 D 333/02

A 61 K 31/17

A 61 K 31/38

A 61 K 31/44

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

BAYER CORPORATION, Pittsburgh, PA, US;

(72) Původce:

Miller Scott, Exton, PA, US;

Osterhout Martin, Raleigh, NC, US;

Dumas Jacques, Orange, CT, US;

Khire Uday, Hamden, CT, US;

Lowinger Timothy B., Nishinomiya City, JP;

Riedl Bernd, Wuppertal, DE;

Scott William J., Guilford, CT, US;

Smith Roger A., Madison, CT, US;

Wood Jill E., Hamden, CT, US;

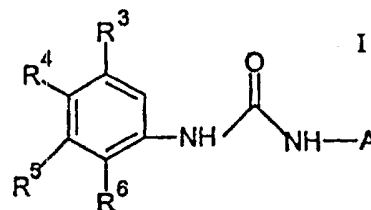
Gunn David, Hamden, CT, US;

Rodriguez Mareli, Guilford, CT, US;

Wang Ming, Stamford, CT, US;

Turner Tiffany, Pittsburgh, PA, US;

Brennan Catherine, Milford, CT, US;



(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhibice rafkinasy použitím symetrických a
nesymetrických substituovaných difenylmočovin**

(57) Anotace:

Arylmočoviny obecného vzorce I, kde jednotlivé prostředky
mají specifický význam, vhodné pro ošetření onemocnění
zprostředkovaných raf a farmaceutické přípravky s jejich
obsahem pro použití při těchto terapiích.

INHIBICE RAFKINASY POUŽITÍM SYMETRICKÝCH A NESYMETRICKÝCH SUBSTITUOVANÝCH DIFENYLMOČOVIN

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje na použití skupiny arylmočoviny při ošetření onemocnění zprostředkovaných raf a na farmaceutické přípravky pro použití při těchto terapiích.

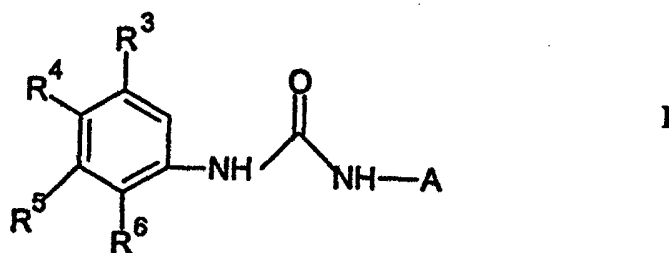
Dosavadní stav techniky

Onkogen p21^{ras} je hlavní přispěvatel vzniku a progresu pevných karcinomů u lidských subjektů a je mutován ve 30% všech lidských karcinomů (Bolton *et al.*, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1994, 29, 165 - 74; Bos. *Cancer Res.* 1989, 49, 4682 - 9). Ve své normální, nezmutované formě je protein ras klíčová část kaskády signální transdukce řízené růstovým faktorem receptorů v téměř všech tkáních (Avruch *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279 - 83). Biochemicky je ras guaninový nukleotid vázající protein a cyklizování mezi GTP-vázanou aktivovanou formou a GDP-vázanou klidovou formou je přísně regulováno aktivitou endogenní GTPasy ras a dalšími regulačními proteiny. V mutantech ras v rakovinových buňkách je aktivita endogenní GTPasy zmírněna, a proto protein doručí konstitutivní růstové signály k usměrnění efektorů po proudu, takových, jako enzym rafkinasa. To vede ke rakovinovému růstu buněk, které nesou tyto mutanty (Magnuson *et al.*, *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247 - 53). Bylo ukázáno, že inhibiční účinek aktivní ras provedený inhibováním signalizační dráhy rafkinasy aplikováním dezaktivovaných protilátek proti rafkinase nebo koexpresí převažující negativní rafkinasy nebo převažující negativní MEK, substrát rafkinasy, vede k reverzi transformovaných buněk na normální růstový fenotyp (k nahlédnutí: Daum *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 1994, 19, 474 - 80; Fridman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 30105 - 8. Kolch *et al.* (*Nature* 1991, 349, 426 - 28) dále naznačoval, že inhibice exprese raf pomocí antimediatorové RNA blokuje proliferaci buněk v onkogenech přidružených k membránám. Podobně byla inhibice rafkinasy (antimediatorovými oligodeoxynukleotidy) korelována *in vitro* a *in vivo* inhibicí růstu různých lidských nádorových typů (Monia *et al.*, *Nat. Med.*, 1996, 2, 668 - 75).

Podstata vynálezu

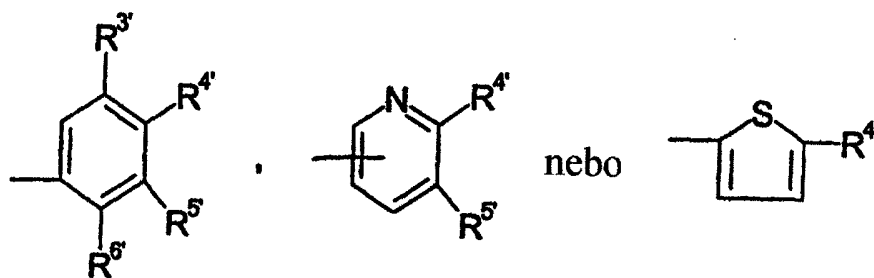
Předložený vynález poskytuje sloučeniny, které jsou inhibitory enzymu rafkinasa. Poněvadž enzym je efektor směřující po proudu p21^{ras}, jsou běžné inhibitory účinné ve farmaceutických přípravcích pro použití u lidských nebo veterinárních subjektů, kde je indikována inhibice dráhy rafkinasy, např. při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

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



kde

A je

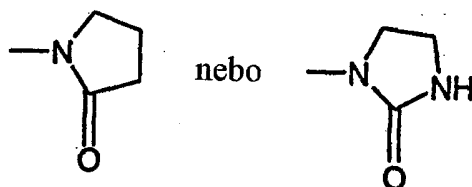


substituenty R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou každý nezávisle H, halogen, NO_2 , C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl, C_{1-10} -alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu, C_{6-12} -aryl popřípadě substitovaný C_{1-10} -alkylem nebo C_{1-10} -alkoxy skupinou nebo C_{5-12} -hetaryl popřípadě substituován C_{1-10} -alkylem nebo C_{1-10} -alkoxy skupinou,

a jeden ze substituentů $R^3 - R^6$ může být $-\text{X}-\text{Y}$;

nebo dva přilehlé substituenty $R^3 - R^6$ mohou spojeny dohromady být arylový nebo hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituívaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem; C_{6-12} -aralkylem, C_{6-12} -alkarylem, halogenem; NR^1R^1 ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{COOR}^1$; $-\text{NHCOR}^1$; $-\text{CN}$; $-\text{CONR}^1\text{R}^1$; $-\text{SO}_2\text{R}^2$; $-\text{SOR}^2$; $-\text{SR}^2$; ve kterých substituent R^1 je H nebo C_{1-10} -alkyl a substituent R^2 je C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen s $-\text{S}(\text{O})_2-$ popřípadě integrovanou v arylovém nebo hetarylovém kruhu;

substituenty R^4 , R^5 a R^6 jsou nezávisle H, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl nebo



$\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu nebo $-\text{X}-\text{Y}$ a buď jeden ze substituentů R^4 , R^5 nebo R^6 je $-\text{X}-\text{Y}$ anebo dva přilehlé substituenty R^4 , R^5 nebo R^6 spojeny dohromady jsou hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituívaný C_{1-10} alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem nebo C_{6-12} -aralkylem;

substituent R^6 je dodatečně $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ nebo NO_2 ;

substituent R^1 je C_{1-10} alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen;

substituent R^3 je H, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na

perhalogenalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu;

X je $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $-\text{O}-$; a

X je dodatečně jednoduchá vazba, kde Y je pyridyl; a

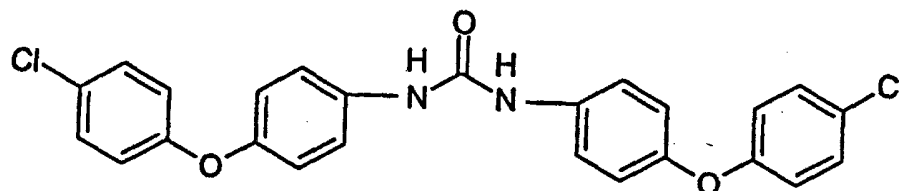
Y je fenyl, pyridyl, naftyl, pyridon, pyrazin, pyrimidin, benzodioxan, benzopyridin nebo benzothiazol, každý popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, halogenem, OH, $-\text{SCH}_3$, NO_2 nebo kde Y je fenyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,

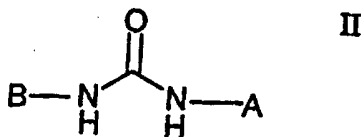
s výhradou spočívající v tom, že pokud X je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$, substituenty $\text{R}^{3'}$ a $\text{R}^{6'}$ jsou H a Y je fenyl nesubstituovaný OH, pak substituent R^6 je alkoxy skupina.

Výhodně je substituent R^3 halogen nebo C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl; substituent R^4 je H, halogen nebo NO_2 ; substituent R^5 je H, halogen nebo C_{1-10} -alkyl; a substituent R^6 je H nebo C_{1-10} -alkoxy skupina. Výhodněji je substituent R^3 C_{4-10} -alkyl, Cl, F nebo CF_3 ; substituent R^4 je H, Cl, F nebo NO_2 ; substituent R^5 je H, Cl, F nebo C_{4-10} -alkyl; a substituent R^6 je H nebo OCH_3 . Ještě výhodněji substituent R^3 nebo R^4 t-butyl. X je výhodně $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{S}-$ a Y je fenyl nebo pyridyl nebo X je $-\text{O}-$ a Y je výhodně fenyl, pyridyl nebo benzothiazol.

Vynález je také zaměřen na sloučeninu vzorce

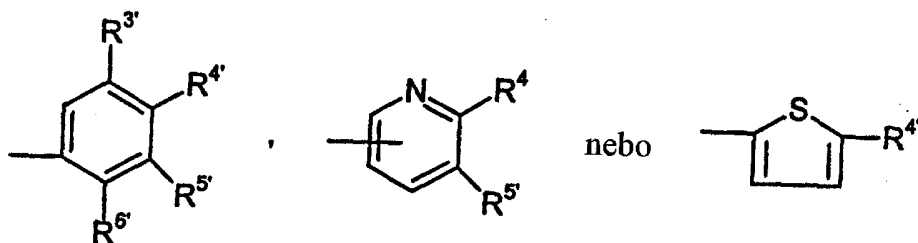


Vynález se také týká způsobu ošetření rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinasou zahrnující aplikování sloučeniny vzorce II:



kde

A je



B je substituováno nebo nesubstituováno až na tricyklický aryl nebo heteroarylovou část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 6-člennou aromatickou strukturou obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající se z dusíku, kyslíku nebo síry, kde pokud B je substituováno, pak je substituováno jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z halogenu až na perhalogen a W_n , kde index n je 0 – 3 a každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, C_1 - C_{10} -alkylu, C_2 - C_{10} -alkenyly, C_1 - C_{10} -alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} -cykloalkylu, C_6 - C_{14} -arylu, C_7 - C_{24} -alkarylu, C_3 - C_{13} -heteroarylu, C_4 - C_{23} -alkheteroarylu, substituovaného C_1 - C_{10} -alkylu, substituovaného C_3 - C_{10} -cykloalkylu, substituovaného C_2 - C_{10} -alkenyly, substituované C_1 - C_{10} -alkoxy skupiny, substituovaného C_4 - C_{23} -alkheteroarylu a Q-Ar;

kde pokud W je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ a halogenem až na perhalogen;

kde každé R^7 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z H, C_2 - C_{10} -alkenyly, C_1 - C_{10} -alkylu, C_3 - C_{10} -cykloalkylu, C_6 - C_{14} -arylu, C_3 - C_{13} -hetarylu, C_7 - C_{24} -alkarylu, C_4 - C_{23} -alkheteroarylu, až na perhalogensubstituovaného C_1 - C_{10} -alkylu, až na perhalogensubstituovaného C_2 - C_{10} -alkenyly, až na perhalogensubstituovaného C_3 - C_{10} -cykloalkylu, až na perhalogensubstituovaného C_6 - C_{14} -arylu a až na perhalogensubstituovaného C_3 - C_{13} -hetarylu,

kde Q je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$,

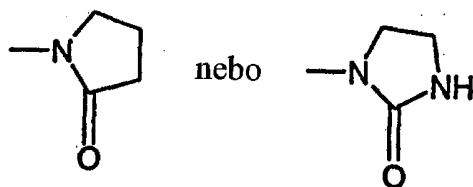
index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající se z dusíku, kyslíku a síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogen a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde dolní index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je

nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, C_1 - C_{10} -alkylu, C_3 - C_{10} -cykloalkylu, C_6 - C_{14} -arylu, C_3 - C_{13} -hetarylu, C_7 - C_{24} -alkarylu, C_4 - C_{23} -alkheteroarylu, substituovaného C_1 - C_{10} -alkylu, substituovaného C_3 - C_{10} -cykloalkylu, substituovaného C_7 - C_{24} -alkarylu a substituovaného C_4 - C_{23} -alkheteroarylu; kde jeden nebo více substituentů Z je vybráno ze

$-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$,

substituenty $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ a $\text{R}^{6'}$ jsou každý nezávisle H, halogen, C_1 - C_{10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl,



C_1 - C_{10} -alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu nebo $-\text{X}-\text{Y}$ a buď jeden ze substituentů $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ nebo $\text{R}^{6'}$ je $-\text{X}-\text{Y}$ anebo dva přilehlé substituenty $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ nebo $\text{R}^{6'}$ spojeny dohromady jsou hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_3 - C_{10} -cykloalkylem, C_2 - C_{10} -alkenylem, C_1 - C_{10} -alkanylem, C_6 - C_{12} -arylem, C_5 - C_{12} -hetarylem nebo C_6 - C_{12} -aralkylem;

substituent $\text{R}^{6'}$ je dodatečně $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ nebo NO_2 ;

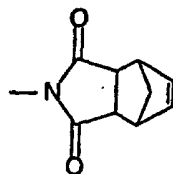
substituent R^1 je C_1 - C_{10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem na perhalogen;

substituent $\text{R}^{3'}$ je nezávisle H, halogen, C_1 - C_{10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl, C_1 - C_{10} -alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu;

X je $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $-\text{O}-$;

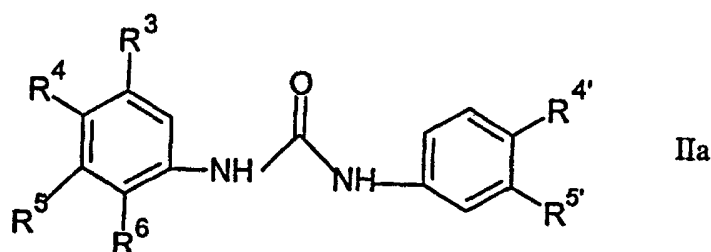
X je dodatečně jednoduchá vazba, kde Y je pyridyl; a

Y je fenyl, pyridyl, naftyl, pyridon, pyrazin, pyrimidin, benzodioxan, benzopyridin nebo benzothiazol, každý popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, halogenem, OH, $-SCH_3$, NO_2 nebo kde Y je fenyl



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné sloučeniny vzorce II jsou sloučeniny vzorce IIa:



kde

substituenty R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou každý nezávisle H, halogen, NO_2 , C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl nebo C_{1-10} -alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu; a jeden ze substituentů $R^3 - R^6$ může být $-X-Y$; nebo dva přilehlé substituenty $R^3 - R^6$ spojeny dohromady mohou být arylový nebo hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem; C_{6-12} -alkarylem, halogenem; NR^1 ; $-NO_2$; $-CF_3$; $-COOR^1$; $-NHCOR^1$; $-CN$; $-CONR^1R^1$; $-SO_2R^2$; $-SOR^2$; $-SR^2$; ve kterých substituent R^1 je H nebo C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen a substituent R^2 je C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen.

Ve vzorci I zahrnují vhodné hetarylové skupiny B, ale není to nikterak limitováno, aromatické kruhy mající 5 – 12 atomů uhlíku nebo kruhové systémy mající 1 – 3 kruhy, ze kterých alespoň jeden je aromatický, ve kterých jeden nebo více např. 1 – 4 atomy uhlíku v jednom nebo více kruzích mohou být nahrazeny atomy kyslíku, dusíku nebo síry. Každý kruh má typicky 3 – 7 atomů. Například B může být 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 4-triazinyl, 1-, 2- nebo 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4-

nebo 5-oxazolyl, 3-, 4- nebo 5-izoxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-izothiazolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinyl, 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- nebo -5-yl, 1- nebo 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-nebo -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-3-nebo-5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo-5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5- 6- nebo 7-benzizoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzizothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- izochinoliny, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinyl, nebo 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyl nebo dodatečně volitelně substituovaný fenyl, 2- nebo 3-thienyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3-pyrryl, 3-pyrazolyl, 2-thiazolyl nebo 5-thiazolyl, atd. Například B může být 4-methyl-fenyl, 5-methyl-2-thienyl, 4-methyl-2-thienyl, 1-methyl-3-pyrryl, 1-methyl-3-pyrazolyl, 5-methyl-2-thiazolyl nebo 5-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl.

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

Vhodné arylové skupiny zahrnují např. fenyl a 1- a 2- naftyl.

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

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

Předložený vynález je také zaměřen na farmaceuticky přijatelné soli vzorce (I). Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známy odborné veřejnosti a zahrnují bazické soli anorganických a organických kyselin, takové jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina orthofosforečná, methansulfonová kyselina, trifluormethansulfonová kyselina, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina trifluorctová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina sukcinová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina fenyloctová a kyselina fenyglykolová. Navíc, farmaceuticky přijatelné soli zahrnují kyselé soli anorganických bází, takové jako soli obsahující kationty alkalických kovů (např. Li^+ , Na^+ nebo K^+), kationty kovů alkalických zemin (např. Mg^{2+} , Ca^{2+} nebo Ba^{2+}), amonný kationt, jakož i kyselé soli organických bází zahrnující alifatické a aromatické substituované amonium a kvarterní amonné kationty, takové jako ty, které vznikají z protonace nebo peralkylace triethylaminu, *N,N*-diethylaminu, *N,N*-dicyklohexylaminu, pyridinu, *N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP), 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu (DABCO), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu (DBN) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enu (DBU).

Mnoho sloučenin vzorce (I) má asymetrické atomy uhlíku a může proto existovat v racemických a opticky aktivních formách. Způsoby separace enantiomerních a diastereomerních směsí jsou dobře známy odborné veřejnosti. Předložený vynález zahrnuje jakoukoliv izolovanou racemickou nebo opticky aktivní formu sloučenin popsaných ve vzorci (I), které mají inhibiční aktivitu proti rafkinase.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být připraveny použitím známých chemických reakcí a postupů. Nicméně následující obecné způsoby přípravy jsou prezentovány jako pomůcka odborné veřejnosti při syntetizování inhibitorů. Jsou uvedeny s detailnějšími příklady, které jsou prezentovány v experimentální části popisující přípravu sloučenin.

Obecné způsoby přípravy

Sloučeniny vzorce (I) mohou být připraveny použitím známých chemických reakcí a postupů, některé z výchozích látek, které jsou komerčně dostupné. Nicméně následující obecné způsoby přípravy jsou uvedeny níže a mají sloužit jako pomůcka odborné veřejnosti při syntetizování těchto sloučenin. Jsou uvedeny s detailnějšími příklady, které jsou popsány v experimentální části, která následuje.

Substituované aniliny mohou být připraveny použitím standardních způsobů (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)). Jak je uvedeno ve schéma I, jsou arylaminy obecně syntetizovány redukcí nitroarylů použitím kovových katalyzátorů, takových jako Ni, Pd nebo Pt a H₂ nebo hydrid transferující agens, takový jako formiát, cyklohexadien nebo hydridoboritan (Rylander. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: London, UK (1985)). Nitroaryly mohou také být přímo redukovány použitím silného hydridového zdroje, takového jako LiAlH₄ (Seyden-Penne. *Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: New York (1991)) nebo použitím kovu o nulovém náboji, takové jako Fe, Sn, nebo Ca, často v kyselém mediu. Existuje mnoho method pro syntézu nitroarylů (March. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985). Larock. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York (1989)).

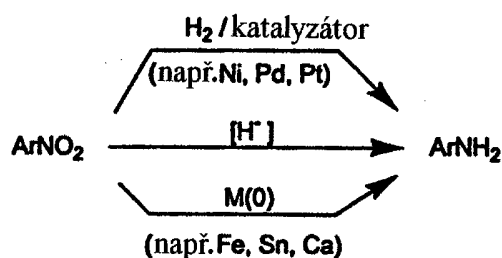
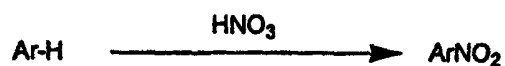


Schéma I Redukce nitroarylů na arylaminy

Nitraryly jsou běžně formovány elektrofilní aromatickou nitrací použitím HNO₃ nebo alternativního zdroje NO₂⁺. Nitroaryly mohou být dále zpracovávány před redukcí. Tím nitroaryly substituované



silnou odstupující skupinou (např. F, Cl, Br, atd.) mohou podléhat substitučním reakcím při reagování s nukleofily, takovými jako thiolát (znároněné na příkladech ve schéma II) nebo fenoxid. Nitroaryly mohou také podléhat kuplovacím reakcím Ullmanova typu (Schéma II).

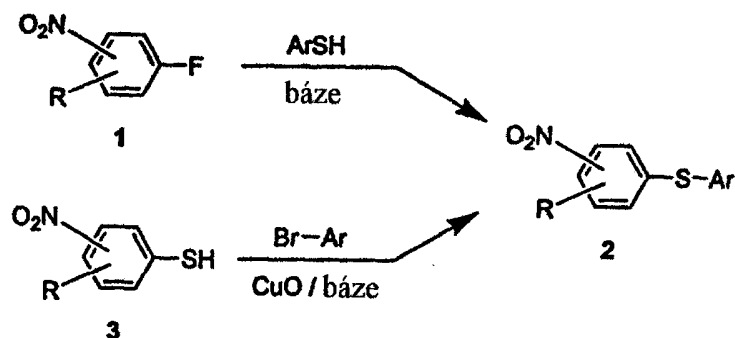
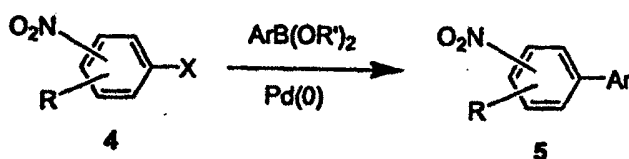


Schéma II Vybraná nukleofilní aromatická substituce použitím nitroarylů

Nitroaryly mohou také podléhat tranzičním kovem zprostředkovaným, křížovým kopulačním reakcím. Například nitroarylové elektrofilu, takové jako nitroarylbromidy, jodidy nebo trifláty, podléhají palladiem zprostředkovaným křížovým kopulačním reakcím s arylovými nukleofily, takové jako arylborité kyseliny (Suzukiho reakce, znázorněně příkladem níže), arylcíny (Stilleovy reakce) nebo arylzinky (Negishiho reakce) k získání biarylů (5).



Buď nitroaryly anebo aniliny mohou být konvertovány na korespondující arensulfonylchlorid (7) reakcí s chlorsulfonovou kyselinou. Reakce sulfonylchloridu se zdrojem fluoridu, takovým jako KF, poskytne sulfonylfluorid (8). Reakce sulfonylfluoridu 8 s trimethylsilyltrifluormethanem za přítomnosti zdroje fluoridu, takového jako tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikonát (TASF), vede ke korespondujícímu trifluormethylsulfonu (9). Jiným způsobem může být sulfonylchlorid 7 redukován na arenthiol (10) např. amalgamem zinku. Reakce thiolu 10 s CHClF2 za přítomnosti báze poskytne difluormethylmerkaptan (11), který může být oxidován na sulfon (12) jakýmkoliv různými oxidanty, včetně CrO3-anhydridu kyseliny octové (Sedova *et al.*, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6, (568)).

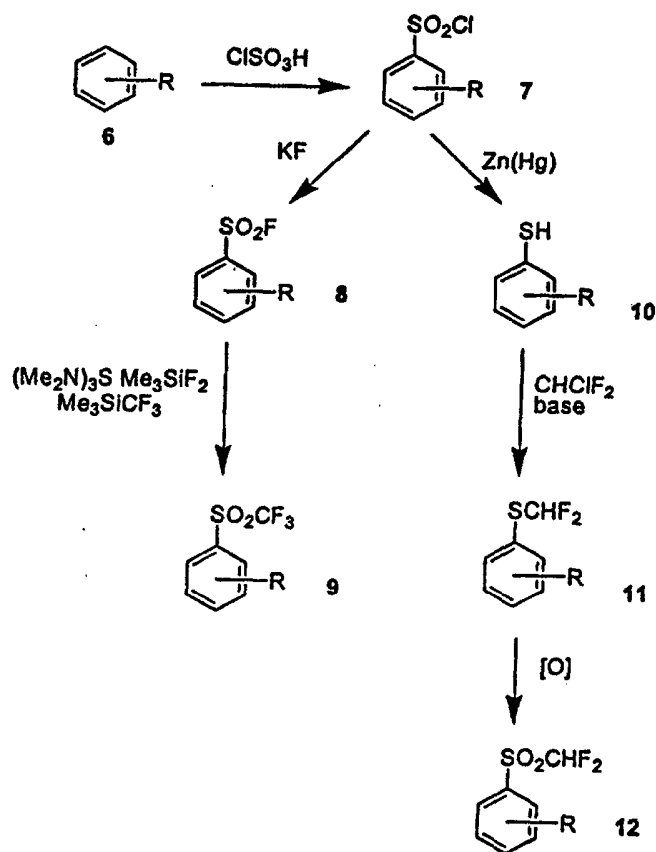


Schéma III Vybrané způsoby syntézy fluorovaných arylsulfonů

Jak je uvedeno ve schéma IV, nesymetrický vznik močoviny může zahrnovat reakci arylizokyanátu (14) s arylaminem (13). Heteroarylizokyanát může být syntetizován z heteroarylaminu reakcí s fosgenem nebo s ekvivalentem fosgenu, takovým jako trichlormethylchlorformiát (difosgen), bis(trichlormethyl)uhličitan (trifosgen) nebo N,N' -karbonyldiimidazol (CDI). Izokyanát může být také odvozen od derivátu heterocyklické karboxylové kyseliny, takový jako například ester, od halogenidu kyseliny nebo od anhydridu pomocí Curtiova přesmyku. Tím reakce derivátu kyseliny 16 se zdrojem azidu a následným přesmykem poskytne izokyanát. Korespondující karboxylová kyselina (17) může být podrobena Curtiovým přesmykům použitím difenylfosforylazidu (DPPA) nebo podobného reagens.

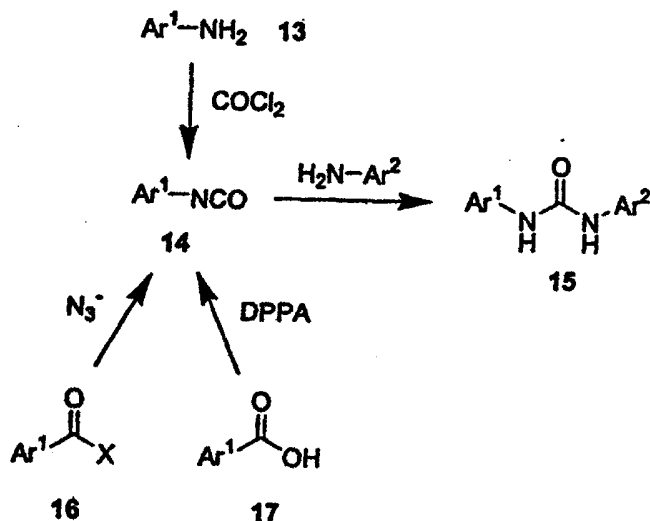


Schéma IV Vybrané způsoby vzniku nesymetrické močoviny

Při konečném kroku mohou být močoviny dále zpracovávány použitím způsobů známých odborné veřejnosti.

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

Sloučeniny mohou být aplikovány perorálně, dermálně, parenterálně, injekcí, inhalací nebo sprejem nebo sublingválně, rektálně nebo vaginálně v dávkovacích jednotkách formulací. Termín „aplikace injekcí“ zahrnuje intravenózní, intraartikulární, intramuskulární, subkutánní a parenterální injekce, jakož i použití infúzních technik. Dermální aplikace může zahrnovat místní podání nebo transdermální podání. Jedna nebo více sloučenin může být přítomna dohromady s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči a pokud je požadováno, tak i s dalšími aktivními složkami.

Přípravky určené pro perorální použití mohou být připraveny podle jakýchkoliv vhodných způsobů pro vytvoření farmaceutických přípravků známých odborné veřejnosti. Takové přípravky mohou obsahovat jeden nebo více agens vybrané ze skupiny sestávající se z ředících roztoků, sladidel, ochucovadel, barvicích látek a konzervačních látek k získání stravitelných přípravků. Tablety obsahují aktivní složku v příměsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými excipienty, které jsou vhodné pro přípravu tablet. Tyto excipienty

mohou být např. inertní ředící roztoky, takové jako uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný; granulující agens a látky zajišťující rozpad tablety, např. kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; a pojiva, např. stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo talek. Tablety mohou být nepovlečené nebo povlečené známými technikami k zajištění zpoždění dezintegrace a adsorpce v gastrointestinálním traktu a tím zajištění prodlouženého účinku po delší dobu. Například mohou být použity zpomalující látky, takové jako glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát. Tyto sloučeniny mohou také být připraveny v tuhé, rychle se uvolňující formě.

Formulace pro perorální použitím mohou být pevné želatinové kapsule, kde aktivní složka je přimíchána s inertním pevným ředícím roztokem, např. uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem nebo mohou být měkké želatinové kapsule, kde aktivní složka je přimíchána s vodou nebo olejovým médiem, např. podzemnicový olej, minerální olej nebo olivový olej.

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

Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu vodné suspenze přidáním vody poskytují aktivní složku v příměsi s dispergátorem nebo detergentem, suspendačním prostředkem a jedním nebo více konzervačními látkami. Vhodné dispergátory nebo

detergenty a suspenzační prostředky jsou znázorněny na výše uvedených příkladech. Mohou být také přítomny další excipienty, např. sladidla, chuťové přísady a barvicí látky.

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

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

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

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

Sloučeniny vynálezu mohou být také aplikovány transdermálně použitím způsobů známých odborné veřejnosti (k nahlédnutí např. :Chien; „Transdermal Controlled Systemic Medications“; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* WO94/04157 3Mar94). Například

roztok nebo suspenze sloučeniny vzorce I ve vhodném těkavém rozpouštědle popřípadě obsahující penetraci zvyšující agens může být kombinován s dodatečnými přísadami známými odborné veřejnosti, takové jako látky matrice nebo bakteriocidy. Po sterilizaci může být výsledná směs formulována následujícími známými postupy do dávkovacích forem. Navíc při reakci s emulgátory a vodou může být roztok nebo suspenze sloučeniny vzorce I formulována do tekuté lékové formy k zevnímu použití nebo do masti.

Vhodná rozpouštědla pro vyvolání transdermálního systému dodání jsou známa odborné veřejnosti a zahrnují nižší alkoholy, takové jako ethanol nebo isopropylalkohol, nižší ketony, takové jako aceton, estery nižších karboxylových kyselin, takové jako ethylacetát, polární ethery, takové jako tetrahydrofuran, nižší uhlovodíky, takové jako hexan, cyklohexan nebo benzen nebo halogenované uhlovodíky, takové jako dichlormethan, chloroform, trichlortrifluorethan nebo trichlorfluorethan. Vhodná rozpouštědla mohou také zahrnovat směsi jedné nebo více látek vybraných z nižších alkoholů, nižších ketonů, esterů nižších karboxylových kyselin, polárních etherů, nižších uhlovodíků, halogenovaných uhlovodíků.

Vhodné látky zvyšující penetraci pro transdermální systém dodání jsou známy odborné veřejnosti a zahrnují např. monohydroxyalkoholy nebo polyhydroxyalkoholy, takové jako ethanol, propylenglykol nebo benzylalkohol, nasycené nebo nenasycené C_8 - C_{18} alifatické alkoholy, takové jako laurylalkohol nebo cetylalkohol, nasycené nebo nenasycené C_8 - C_{18} mastné kyseliny, takové jako kyselina stearová, nasycené nebo nenasycené alifatické estery mající až 24 atomů uhlíku, takové jako methyl, ethyl, propyl, izopropyl, n-butyl, sek-butyl, izobutyl, tertbutyl nebo monoglycerinestery kyseliny octové, kyselina kapronová, kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina stearová nebo kyselina palmitová nebo diestery nasycených nebo nenasycených dikarboxylových kyselin s celkovým počtem atomů uhlíku 24, takové jako diisopropylfumarát. Další látky zvyšující penetraci zahrnují deriváty fosfatidylu, takové jako lecithin nebo kefalín, terpeny, amidy, ketony, močoviny a jejich deriváty a ethery, takové jako dimethylizosorbid a diethylenglykolmonoethylether. Vhodné formulace zvyšující penetraci mohou také zahrnovat směsi jedné nebo více látek vybraných z monohydroxyalkoholů nebo polyhydroxyalkoholů, nasycených nebo nenasycených C_8 - C_{18} alifatických alkoholů, nasycených nebo nenasycených C_8 - C_{18} mastných kyselin, nasycených nebo nenasycených alifatických esterů majících až 24 atomů uhlíku, diesterů nasycených nebo nenasycených dikarboxylových kyselin majících celkový počet atomů uhlíku 24, derivátů fosfatidylu, terpenů, amidů, ketonů, močovín a jejich derivátů a etherů.

Vhodná pojiva pro transdermální systémy dodání jsou známa odborné veřejnosti a zahrnují polyakryláty, silikony, polyuretany, blokové polymery, butadien-styrenové kopolymery a přírodní a syntetické kaučuky. Etery celulosy, derivatizované polyethyleny a silikáty mohou také být používány jako složky matrice. Další přísady, takové jako viskózní pryskyřice nebo oleje mohou být přidány ke zvýšení viskozity matrice.

Pro všechny používané léčebné režimy uvedené zde pro sloučeniny vzorce I bude denní perorální dávkovací schéma výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné váhy. Denní dávka aplikovaná injekcí zahrnující intravenózní, intramuskulární, subkutánní a parenterální injekce a použití infúzních technik bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné váhy. Denní dávkovací schéma pro vaginální aplikaci bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné váhy. Denní dávkovací schéma pro místní aplikaci bude výhodně od 0,01 do 200 mg aplikované jednou až čtyřikrát denně. Transdermální koncentrace bude výhodně taková, aby se denní dávka udržela v rozmezí od 0,01 do 200 mg/kg. Denní dávkovací schéma pro inhalaci bude výhodně od 0,01 do 10 mg/kg celkové tělesné váhy.

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

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

Veškeré údaje všech přihlášek, patentů a publikací citovaných výše a níže jsou zde doplněny jako odkaz, včetně prozatímní přihlášky (Attorney Docket Number Bayer 6 V1), podané 22 prosince 1997 jako SN 08/966,344 a upravené 22 prosince 1998.

Příklady provedení vynálezu

Všechny reakce jsou provedeny v plameni vysušených nebo v sušárně vysušených skleněných nádobách za přetlaku suchého argonu nebo suchého dusíku. Míchání bylo prováděno magneticky, pokud není uvedeno jinak. Citlivé kapalné látky a roztoky byly transferovány injekční stříkačkou nebo kanylou a zavedeny do reakčních nádob přes gumovou septu. Není-li uvedeno jinak, pak termín „koncentrace za redukováného tlaku“ se vztahuje na použití rotační odparky Buchi při zhruba 15 mm Hg.

Všechny teploty jsou uvedeny nekorigované ve stupních Celsia ($^{\circ}\text{C}$). Není-li uvedeno jinak, pak všechny podíly a procentní množství jsou uvedeny ve svých hmotnostních podílech a množstvích.

Technicky čistá reagens a rozpouštědla byla používána bez další purifikace. Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla prováděna použitím Whatmanova® předem pokrytého pozadí skla desek silikagelem 60A F-254 s tloušťkou 250 μm . Vizualizace desek byla provedena jednou nebo více z následujících technik: (a) ultrafialovým ozářením, (b) expozicí parami jódu, (c) imerzí desky roztoku kyseliny molybdatofosforečné v ethanolu následované zahříváním, (d) imerzí desky v roztoku sulfátu ceru následované zahříváním a/nebo (e) imerzí desky v kyselém ethanolovém roztoku 2,4-dinitrofenylhydrazinu následované zahříváním. Sloupcová chromatografie (mžiková chromatografie („flash chromatography“)) byla provedena použitím EM Science® silikagelu o 230 – 400 mesh.

Teploty tání (angl. zkratka mp) byly stanoveny použitím přístroje Thomas-Hoover nebo přístroje Mettler FP 66 automatizovaného pro stanovení teploty tání a tyto teploty tání nejsou korigovány. Fourierova transformace infračerveného spektra byla obdržena použitím spektrofotometru Mattson 4020 Galaxy Series. ^1H NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) se standardem buď Me_4Si (δ 0,00) anebo reziduálním protonovaným rozpouštědlem (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49). ^{13}C NMR spektra byla měřena spektrometrem General Electric GN-Omega 300 (75 MHz)

s rozpouštědlem (CDCl_3 δ 77,0; MeOD-d_3 ; δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,5) jako standardem. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) a hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla obdržena buď jako hmotnostní spektra nárazem elektronů (EI) anebo jako hmotnostní spektra ostřelováním rychlými atomy (FAB). Hmotnostní spektra nárazy elektronů (EI-MS) byla obdržena pomocí hmotnostního spektrometru Hewlett Packard 5989A vybaveného desorpčním chemickým ionizačním čidlem Vacumetrics pro vnášení vzorků. Iontový zdroj byl udržován při teplotě 250°C. Ionizační nárazy elektronů byly prováděny s energií elektronu o velikosti 70 eV a jímáčem toku o velikosti 300 μA . Sekundární iontová hmotnostní spektra s tekutého cesia (FAB-MS), nejnovější verze hmotnostních spekter s ostřelováním rychlými atomy byla obdržena použitím spektrometru Kratos Concept 1-H. Hmotnostní spektra chemické ionizace (CI-MS) byla obdržena použitím spektrometru Hewlett Packard MS-Engine (5989A) s methanem nebo amoniakem jako plynným reagens (1×10^{-4} torru až $2,5 \times 10^{-4}$ torru). Čidlo přímé inzerční desorpční chemické ionizace (DCI) (Vacumetrics, Inc.) bylo přemísťováno od 0 – 1,5 amps v 10 s a podrženo při 10 amps dokud všechny stopy vzorků nezanikly ($\sim 1 - 2$ min). Spektra se snímala od 50 – 800 amu při 2 s na snímek. HPLC – elektrorozprašovací hmotnostní spektra (HPLC ES-MS) byla obdržena použitím přístroje Hewlett-Packard 1100 HPLC vybaveného kvarterní pumpou, měnitelným detektorem vlnové délky, sloupcem C-18 a hmotnostním spektrometrem Finnigan LCQ s iontovou pastí a s elektrorozprašovací ionizací. Spektra byla snímána od 120 – 800 amu použitím měnitelného iontového času podle počtu iontů ve zdroji. Plynová chromatografie – iontově selektivní hmotnostní spektra (GC-MS) byla obdržena pomocí plynového chromatografu Hewlett Packard 5890 vybaveného sloupcem HP-1 methylsilikonu (povrchová vrstva 0,33 μm ; 25 m x 0,2 mm) a hmotnostně selektivního detektoru Hewlett Packard 5971 (ionizační energie 70 eV). Elementární analýza byla provedena u Robertson MicroLit Labs, Madison NJ.

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

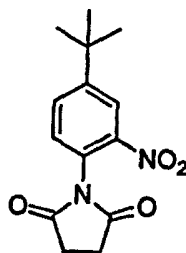
Seznam zkratk a akronymů

AcOH	kyselina octová
anh	bezvodý
BOC	tert-butoxykarbonyl

conc	koncentrovaný
dec	rozklad
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMF	N,N-dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPPA	difenylfosforylazid
EtOAc	ethylacetát
EtOH	ethanol (100%)
Et ₂ O	diethylether
Et ₃ N	triethylamin
<i>m</i> -CPBA	3-chlorperoxybenzoová kyselina
MeOH	methanol
pet. ether	petrolether (rozmezí varu 30-60°C)
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluorctová kyselina
Tf	trifluormethansulfonyl

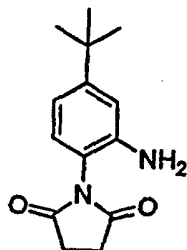
A. Obecné způsoby syntézy substituovaných anilinů

A1. Syntéza 2,5-dioxopyrrolidinylanilinů



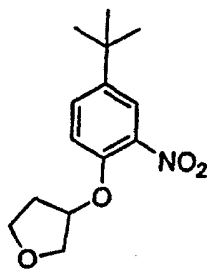
Krok 1. **4-*tert*-Butyl-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-nitrobenzen:** Do roztoku 4-*tert*-butyl-2-nitroanilinu (1,04 g, 5,35 mmol) v xylenu (25 ml) se přidá anhydrid kyseliny sukcinové (0,0535 g, 5,35 mmol) a triethylamin (0,75 ml, 5,35 mmol). Reakční směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 24 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a zředí Et₂O (25 ml). Výsledná směs se postupně promyje roztokem 10% HCl (50 ml) a nasyceným roztokem NH₄Cl (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií („flash chromatography“)

(60% EtOAc/40% hexan) k získání sukcinimidu ve formě žluté tuhé látky (1,2 g, 86%): Teplota tání 135-138°C; ^1H NMR (CHCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,94-2,96 (m, 4H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,18-8,19 (m, 1H).



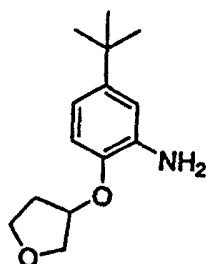
Krok 2. **5-tert-Butyl-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)anilin:** Do roztoku 4-tert-butyl-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-nitrobenzenu (1,1 g, 4,2 mmol) v EtOAc (25 ml) se přidá 10% Pd/C (0,1 g). Výsledná kašovitá směs se umístí pod atmosféru H_2 použitím 3 cyklů přerušení odplynováním a míchá pod atmosférou H_2 po dobu 8 hodin. Reakční směs se filtruje přes vrstvu Celitu® a zbytek se promyje CHCl_3 . Spojené filtráty se koncentrují za redukováného tlaku k získání požadovaného anilinu ve formě bělavé tuhé látky (0,75 g, 78%): Teplota tání 208-211°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,23 (s, 9H), 2,62-2,76 (m, 4H), 5,10 (br s, 2H), 6,52-6,56 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H).

A2. Obecný způsob syntézy tetrahydrofuranyloxyanilinů



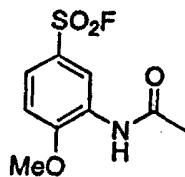
Krok 1. **4-tert-Butyl-1-(3-tetrahydrofuranyloxy)-2-nitrobenzen:** Do roztoku 4-tert-butyl-2-nitrofenolu (1,05 g, 5,4 mmol) v bezvodém THF (25 ml) se přidá 3-hydroxytetrahydrofuran (0,47 g, 5,4 mmol) a trifenylfosfin (1,55 g, 5,9 mmol) a následně diethylazodikarboxylát (0,93 ml, 5,9 mmol) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Výsledná směs se zředí Et_2O (50 ml) a promyje nasyceným roztokem NH_4Cl (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za redukováného tlaku.

Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného etheru (1,3 g, 91%): ^1H NMR (CHCl_3) δ 1,30 (s, 9H), 2,18-2,24 (m, 2H), 3,91-4,09 (m, 4H), 5,00-5,02 (m, 1H), 6,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=2,6, 8,8$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H).



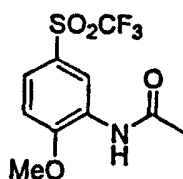
Krok 2. **5-*tert*-Butyl-2-(3-tetrahydrofuran-2-yloxy)anilin:** Do roztoku 4-*tert*-butyl-1-(3-tetrahydrofuran-2-yloxy)-2-nitrobenzene (1,17 g, 4,4 mmol) v EtOAc (25 ml) se přidá 10% Pd/C (0,1 g). Výsledná kašovitá směs se umístí pod atmosféru H_2 použitím 3 cyklů odplynování zhašením a míchání pod atmosférou H_2 po dobu 8 hodin. Reakční směs se filtruje přes vrstvu Celitu® a promyje CHCl_3 . Spojené filtráty se koncentrují za redukovaného tlaku k získání požadovaného anilinu ve formě žluté tuhé látky (0,89 g, 86%): Teplota tání $79-82^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CHCl_3) δ 1,30 (s, 9H), 2,16-2,20 (m, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,85-4,10 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 6,65-6,82 (m, 3H).

A3. Obecný způsob syntézy trifluormethansulfonylanilinů



Krok 1. **2-Methoxy-5-(fluorsulfonyl)acetanilid:** Anhydrid kyseliny octové (0,90 ml, 9,6 mmol) se přidá do roztoku 4-methoxymetanilylfluoridu (1,0 g, 4,8 mmol) v pyridinu (15 ml). /po 4 hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs koncentruje za redukovaného tlaku. Výsledná směs se rozpustí v CH_2Cl_2 (25 ml), promyje nasyceným roztokem NaHCO_3 (25 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukovaného tlaku k obdržení pěny, která se trituruje roztokem Et_2O /hexanu k získání požadované sloučeniny (0,85 g): ^1H

NMR (CDCl₃) δ 2,13 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=2,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 9,62 (br s, 1H).

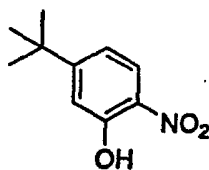


Krok 2. **2-Methoxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)acetanilid:** Do ledem chlazené suspenze tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikonátu (0,094 g, 0,34 mmol) v THF (4 ml) se přidá roztok (trifluoromethyl)trimethylsilanu (1,0 ml, 6,88 mmol) v THF (3 ml) a poté roztok 2-methoxy-5-(fluorsulfonyl)acetanilidu (0,85 g, 3,44 mmol) v THF (3 ml). Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin v ledové lázni, pak se nechá ohřát na pokojovou teplotu a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledný zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ (25 ml), promyje vodou (25 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledná látka se purifikuje mžikovou chromatografií (3% MeOH/97% CH₂Cl₂) k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,62 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,13 (s, 3H) 4,00 (s, 3H), 7,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=2,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 9,64 (br s, 1H); FAB-MS m/z 298 ((M+1)⁺).

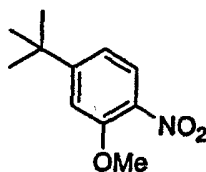


Krok 3. **2-Methoxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)anilin:** Roztok 2-methoxy-5-(trifluoromethylsulfonyl)acetanilidu (0,517 g, 1,74 mmol) v EtOH (5 ml) a 1 N roztok HCl (5 ml) se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 4 hodin a výsledná směs se koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ (30 ml), promyje vodou (30 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukováného tlaku k získání požadované sloučeniny ve formě gumy. (0,33 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H) 5,57 (br s, 2H), 7,11-7,27 (m, 3H); FAB-MS m/z 256 ((M+1)⁺). Tato látka se používá pro vznik močoviny bez další purifikace.

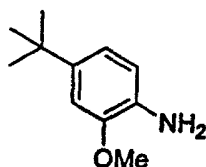
A4. Obecný způsob vzniku arylaminu přes nitraci fenolu následovanou tvorbou etheru a redukcí



Krok 1. **2-Nitro-5-tert-butylfenol** : Směs dýmavé kyseliny dusičné (3,24 g, 77,1 mmol) v glaciální HOAc (10 ml) se přidá po kapkách do roztoku *m-tert*-butylfenolu (11,58 g, 77,1 mmol) v glaciální HOAc (15 ml) při teplotě 0°C. Smě se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 min, poté se zahřeje na pokojovou teplotu. Po 1 hodině se směs nalije do ledové vody (100 ml) a extrahuje Et₂O (2 x 50 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného fenolu (4,60 g, 31%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 7,00 (dd, J=1,84, 8,83 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=1,84 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,83 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H).

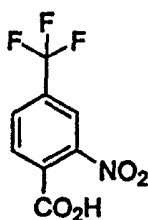


Krok 2. **2-Nitro-5-tert-butylanisol**: Kašovitá směs 2-nitro-5-tert-butylfenolu (3,68 g, 18,9 mmol) a K₂CO₃ (3,26 g, 23,6 mmol) v bezvodém DMF (100 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 min, poté se nechá pomocí injekční stříkačky reagovat s jodmethanem (2,80 g, 19,8 mmol). Reakce se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, pak se nechá reagovat s vodou (100 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu k získání požadovaného etheru (3,95 g, 100%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,29 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 7,10 (dd, J=1,84, 8,46 Hz, 1H), 7,22 (d, J=1,84 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,46 Hz, 1H). Tato látka se použije v příštím kroku bez další purifikace.

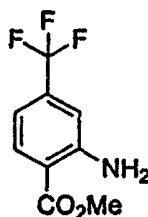


Krok 3. **4-*tert*-Butyl-2-methoxyanilin:** Roztok 2-nitro-5-*tert*-butylanisolu (3,95 g, 18,9 mmol) v MeOH (65 ml) se přidá do baňky obsahující 10% Pd/C v MeOH (0,400 g), poté se umístí pod atmosféru H₂ (balonek). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, pak se filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě tmavě lepkavé tuhé látky (3,40 g, 99%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,20 (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 4,43 (br s, 2H), 6,51 (d, J=8,09 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J=2,21, 8,09 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

A5. Obecný způsob vzniku arylaminu přes esterifikaci karboxylové kyseliny a následnou redukcí.

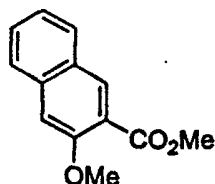


Krok 1. **Methyl 2-Nitro-4-(trifluormethyl)benzoát:** Do roztoku 2-nitro-4-(trifluormethyl)benzoové kyseliny (4,0 g, 17,0 mmol) v MeOH (150 ml) se při pokojové teplotě přidá koncentrovaná H₂SO₄ (2,5 ml). Směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 24 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje ve vakuu. Zbytek se zředí vodou (100 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO₄), koncentrují ve vakuu. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (14% EtOAc/86% hexan) k získání požadovaného esteru ve formě nejasného žlutého oleje (4,17 g, 98%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 8,09 (d, J=7,72 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=1,11, 8,09 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,11 Hz, 1H).

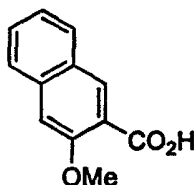


Krok 2. **Methyl 2-Amino-4-(trifluormethyl)benzoát:** Roztok methyl-[2-nitro-4-(trifluormethyl)benzoátu] (3,90 g, 15,7 mmol) v EtOAc (100 ml) se přidá do baňky obsahující 10% Pd/C (0,400 mg) v EtOAc (10 ml), pak se umístí pod atmosféru H₂ (balonek). Reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při pokojové teplotě, pak se filtruje přes Celite® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě bílé krystalické tuhé látky (3,20 g, 93%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 6,75 (dd, J=1,84, 8,46 Hz, 1 H), 6,96 (br s, 2H), 7,11 (d, J=73 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1H).

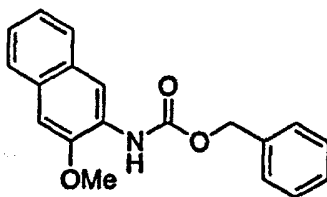
A6. Obecný způsob vzniku arylaminu přes vytváření etheru následované saponifikací esteru, Curtiovým přesmykem a sejmutím chránicí skupiny karbamátu.



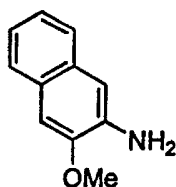
Krok 1. **Methyl 3-Methoxy-2-naftoát:** Kašovitá směs methyl-(3-hydroxy-2-naftoátu) (10,1 g, 50,1 mmol) a K₂CO₃ (7,96 g, 57,6 mmol) v DMF (200 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 minut, pak se nechá reagovat s jodmethanem (3,43 ml, 55,1 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, poté se nechá reagovat s vodou (200 ml). Výsledná směs se extrahuje EtOAc (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄), koncentrují ve vakuu (přibližně 0,4 mm Hg přes noc) k získání požadovaného etheru ve formě jantarového oleje (10,30 g): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).



Krok 2. **3-Methoxy-2-naftoová kyselina:** Roztok methyl-(3-methoxy-2-naftoátu) (6,28 g, 29,10 mmol) a voda (10 ml) v MeOH (100 ml) se nechají při pokojové teplotě míchat s 1 N roztokem NaOH (33,4 ml, 33,4 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 3 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a okyselí se 10% roztokem citronové kyseliny. Výsledný roztok se extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO_4) a koncentrují ve vakuu. Zbytek se trituruje hexany a promyje několikrát hexany k získání požadované karboxylové kyseliny ve formě bílé krystalické tuhé látky (5,40 g, 92%): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,83 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (br s, 1 H).

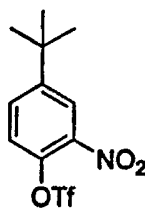


Krok 3. **2-(N-(Karbobenzyloxy)amino)-3-methoxynaftalen:** Roztok 3-methoxy-2-naftoové kyseliny (3,36 g, 16,6 mmol) a Et_3N (2,59 ml, 18,6 mmol) v bezvodém toluenu (70 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 minut, poté se nechá pomocí pipety reagovat s roztokem difenylfosforylazidu (5,12 g, 18,6 mmol) v toluenu (10 ml). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 2 hodin. Po ochlazení směsi na pokojovou teplotu se přidá pomocí injekční stříkačky benzylalkohol (2,06 ml, 20 mmol). Směs se pak zahřívá při teplotě 80°C přes noc. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zhasí 10% roztokem citronové kyseliny a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší (MgSO_4) a koncentrují ve vakuu. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (14% EtOAc/86% hexan) k získání benzyلكarbamátu ve formě nejasného žlutého roztoku (5,1 g, 100%): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,27-7,44 (m, 8H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).

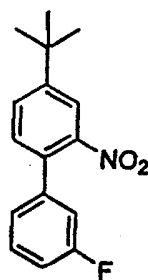


Krok 4. **2-Amino-3-methoxynaftalen:** Kašovitá směs of 2-(*N*-(karbobenzyloxy)amino-3-methoxynaftalenu (5,0 g, 16,3 mmol) a 10% Pd/C (0,5 g) v EtOAc (70ml) se udržuje pod atmosférou H₂ (balonek) při pokojové teplotě přes noc. Výsledná směs se filtruje přes Celite® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného aminu ve formě nejasného růžového prášku (2,40 g, 85%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H); EI-MS *m/z* 173 (M⁺).

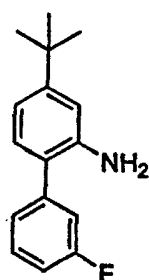
A7. Obecný způsob syntézy arylaminů přes kovem zprostředkované křížové kopulační reakce, následované redukcí



Krok 1. **5-*tert*-Butyl-2-(trifluormethansulfonyl)oxy-1-nitrobenzen:** Do ledem ochlazeného roztoku 4-*tert*-butyl-2-nitrofenolu (6,14 g, 31,5 mmol) a pyridinu (10 ml, 125 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) se pomalu pomocí injekční stříkačky přidává anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (10 g, 35,5 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a ohřeje na pokojovou teplotu a zředí CH₂Cl₂ (100 ml). Výsledná směs se postupně promyje 1M roztokem NaOH (3 x 100 ml), 1M roztokem HCl (3 x 100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku k získání požadované sloučeniny (8,68 g, 84%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 7,30-8,20 (m, 3H).

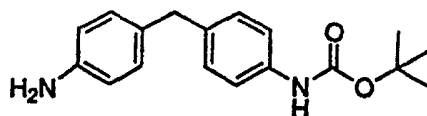


Krok 2. **5-*tert*-Butyl-2-(3-fluorfenyl)-1-nitrobenzen:** Směs 3-fluorbenzenborité kyseliny (3,80 g, 27,5 mmol), KBr (2,43 g, 20,4 mmol), K_3PO_4 (6,1 g, 28,8 mmol) a $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 0,9 mmol) se přidá do roztoku 5-*tert*-butyl-2-(trifluormethansulfonyl)oxy-1-nitrobenzenu (6,0 g, 18,4 mmol) v dioxanu (100 ml). Reakční směs se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 24 hodin a současně se provádí kontrola průběhu reakce pomocí TLC. Reakční směs se nechá reagovat s nasyceným roztokem NH_4Cl (50 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší ($MgSO_4$) a koncentrují za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (3% EtOAc/97% hexan) k získání požadované sloučeniny (4,07 g, 81 %): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 6,90-7,90 (m, 7H).

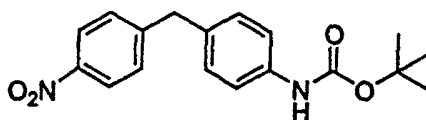


Krok 3. **5-*tert*-Butyl-2-(3-fluorfenyl)anilin:** Do roztoku 5-*tert*-butyl-2-(3-fluorfenyl)-1-nitrobenzenu (3,5 g, 12,8 mmol) a EtOH (24 ml) v EtOAc (96 ml) se přidá 5% Pd/C (0,350 g) a výsledná kašovitá směs se míchá pod atmosférou H_2 po dobu 24 hodin, v průběhu kterých TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Výsledná směs se filtruje přes vrstvu Celitu® k získání požadovaného produktu (2,2 g, 72%): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,35 (s, 9H), 3,80 (br s, 2H), 6,90-7,50 (m, 7H).

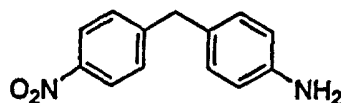
A8. Obecný způsob syntézy nitroanilinů



Krok 1. **4-(4-(2-Propoxykarbonylamino)fenyl)methylanilin:** Roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (2,0 g, 9,2 mmol) a 4,4'-methylendianilinu (1,8g, 9,2 mmol) v DMF (100 ml) se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 2 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Tato směs se zředí EtOAc (200 ml) a postupně promyje nasyceným roztokem NH₄Cl (200 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml) a suší (MgSO₄). Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného karbamátu (1,3 g, 48%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,51 (s, 9H), 3,82 (s, 2H), 6,60-7,20 (m, 8H).



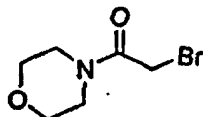
Krok 2. **4-(4-(2-Propoxykarbonylamino)fenyl)methyl-1-nitrobenzen:** Do ledem ochlazeného roztoku 4-(4-(2-propoxykarbonylamino)fenyl)methylanilinu (1,05 g, 3,5 mmol) v CH₂Cl₂ (15 ml) se přidá m-CPBA (1,2 g, 7,0 mmol). Reakční směs se pomalu zahřeje na pokojovou teplotu a míchá po dobu 45 minut, v průběhu kterých TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Výsledná směs se zředí EtOAc (50 ml), postupně promyje 1M roztokem NaOH (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a suší (MgSO₄). Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (20% EtOAc/80% hexan) k získání požadovaného nitrobenzenu (0,920 g): FAB-MS *m/z* 328 (M⁺).



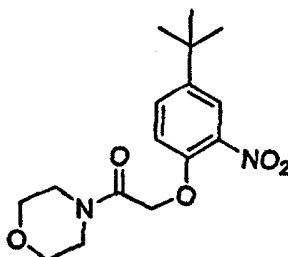
Krok 3. **4-(4-Nitrofenyl)methylanilin:** Do roztoku 4-(4-(2-propoxykarbonylamino)fenyl)methyl-1-nitrobenzenu (0,920 g, 2,8 mmol) v dioxanu (10 ml) se přidá koncentrovaný roztok HCl (4,0 ml) a výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 1 hodiny, v průběhu které TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se zředí EtOAc (50 ml), pak promyje 1M roztokem NaOH (3 x 50 ml), suší (MgSO₄) k získání požadovaného anilinu (0,570 mg,

89%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,70 (br s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,65 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J=8,8$ Hz, 2H).

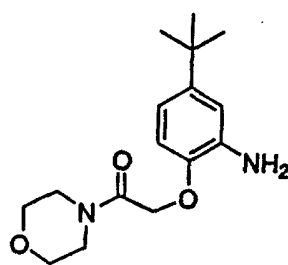
A9. Obecný způsob syntézy arylanilinů přes alkylation nitrofenolu následovanou redukcí



Krok 1. **4-(α -Bromacetyl)morfolin:** Do ledem ochlazeného roztoku morfolinu (2,17 g, 24,9 mmol) a diizopropylethylaminu (3,21 g, 24,9 mmol) v CH_2Cl_2 (70 ml) se přidá pomocí injekční stříkačky roztok bromacetyl bromidu (5,05 g, 25 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml). Výsledný roztok se udržuje po dobu 45 minut při teplotě 0°C , pak se ohřeje na pokojovou teplotu. Reakční směs se zředí EtOAc (500 ml), postupně promyje 1M roztokem HCl (250 ml) a nasyceným roztokem NaCl (250 ml), suší (MgSO_4) k získání požadovaného produktu (3,2 g, 62%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,40-3,50 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 4H), 4,11 (s, 2H).

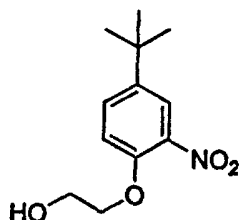


Krok 2. **2-(N -Morfolinylkarbonyl)methoxy-5-*tert*-butyl-1-nitrobenzen:** Kašovitá směs 4-*tert*-butyl-2-nitrofenolu (3,9 g, 20 mmol) a K_2CO_3 (3,31 g, 24 mmol) v DMF (75 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 minut, pak se přidá roztok 4-(α -bromacetyl)morfolinu (4,16 g, 20 mmol) v DMF (10 ml). Reakce se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak se zředí EtOAc (500 ml) a postupně promyje nasyceným roztokem NaCl (4 x 200 ml) a 1M roztokem NaOH (400 ml). Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (75% EtOAc/25% hexan) k získání nitrobenzenu (2,13 g, 33%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25 (s, 9H), 3,35-3,45 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50-7,80 (m, 2H).

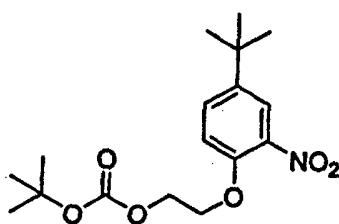


Krok 3. **2-(N-Morfolinylkarbonyl)methoxy-5-*tert*-butylanilin:** Do roztoku 2-(*N*-morfolinylkarbonyl)methoxy-5-*tert*-butyl-1-nitrobenzenu (2,13 g, 6,6 mmol) a EtOH (10 ml) v EtOAc (40 ml) se přidá 5% Pd/C (0,215 g). Výsledná kašovitá směs se míchá pod atmosférou H₂ po dobu 6 hodin, v průběhu kterých TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Reakční směs se filtruje přes vrstvu Celitu® k získání požadovaného produktu (1,9 g, 98%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,18 (s, 9H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 4H), 4,67 (br s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,40-6,70 (m, 3H).

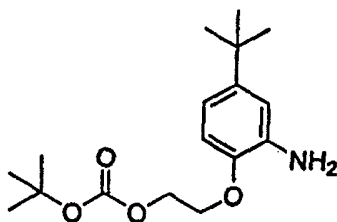
A10. Obecný způsob vzniku arylaminu přes alkylation nitrofenolu následovanou redukcí



Krok 1. **5-*tert*-Butyl-2-(2-hydroxyethoxy)-1-nitrobenzen:** Roztok 4-*tert*-butyl-2-nitrofenolu (30 g, 0,15 mol) a tetra-*n*-butylamoniumfluoridu (0,771 g, 3,0 mmol) v ethylenkarbonátu (10,24 ml, 0,15 mol) se zahřívá po dobu 18 hodin při teplotě 150°C, pak se ochladí na pokojovou teplotu a separuje mezi vodnou (50 ml) a CH₂Cl₂(50 ml) vrstvu. Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (20% EtOAc/80% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě hnědého oleje (35,1 g, 90%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 9H), 3,66-3,69 (m, 2H) 4,10-4,14 (t, J=5,0 Hz, 2H), 4,85 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,75 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

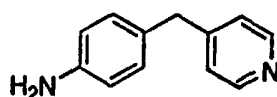


Krok 2. **5-*tert*-Butyl-2-(2-*tert* butoxykarbonyloxy)ethoxy-1-nitrobenzen:** Roztok 5-*tert*-butyl-2-(2-hydroxyethoxy)-1-nitrobenzen (0,401 g, 1,68 mmol), di-*tert*-butyldikarbonátu (0,46 ml, 2,0 mmol) a dimethylaminopyridinu (0,006 g, 0,05 mmol) v CH₂Cl₂ (15 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 30 minut, v průběhu kterých TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Výsledná směs se promyje vodou (20 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (3% MeOH/97% CH₂Cl₂) k získání požadovaného žlutého oleje (0,291 g, 51%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 4,31 (br s, 4H), 7,27 (d, J=9,2 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1) 7,77 (d, J=2,6 Hz, 1H).



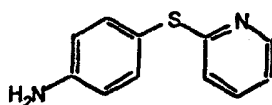
Krok 3. **5-*tert*-Butyl-2-(2-*tert*-butoxykarbonyloxy)ethoxy)anilin:** Do směsi 5-*tert*-butyl-2-(2-*tert*-butoxykarbonyloxy)ethoxy-1-nitrobenzen (0,290 g, 0,86 mmol) a 5% Pd/C (0,058 g) v MeOH (2 ml) se přidá formiát amonný (0,216 g, 3,42 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 12 hodin, pak se filtruje za pomoci EtOH přes vrstvu Celitu®. Filtrát se koncentruje za redukováného tlaku a zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (2% MeOH/98% CH₂Cl₂) tp k získání požadovaného produktu ve formě nejasného žlutého oleje (0,232 g, 87%): TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f0,63; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,17 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 4,03-4,06 (m, 2H), 4,30-4,31 (m, 2H), 4,54 (br s, 2H), 6,47 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H) 6,64-6,67 (m, 2H).

A11. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes hydrogenaci nitroarenů



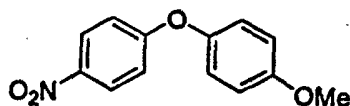
4-(4-Pyridinylmethyl)anilin: Do roztoku 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu (7,0 g, 32,68 mmol) v EtOH (200 ml) se přidá 10% Pd/C (0,7 g) a výsledná kašovitá směs se protřepává za atmosféry H_2 (50 psi) použitím Parrova třepacího stroje. Po 1 hodině, TLC a 1H NMR alikvótního podílu indikují konec reakce. Směs se filtruje přes tenkou vrstvu Celitu®. Filtrát se koncentruje ve vakuu k získání bílé tuhé látky (5,4 g, 90%): 1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,74 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,48 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=8,09$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J=5,88$ Hz, 2H), 8,40 (d, $J=5,88$ Hz, 2H); EI-MS m/z 184 (M^+). Tato látka se použije bez další purifikace při reakcích vedoucích ke vzniku močoviny.

A12. Obecný způsob vzniku substituovaného anilinu přes rozpouštěcí redukci nitroarenu pomocí kovu

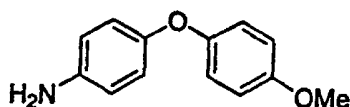


4-(2-Pyridinylthio)anilin: Do roztoku 4-(2-pyridinylthio)-1-nitrobenzenu (Menai ST 3355A; 0,220 g, 0,95 mmol) a H_2O (0,5 ml) v AcOH (5 ml) se přidá železný prášek (0,317 g, 5,68 mmol) a výsledná kašovitá směs se míchá po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se zředí EtOAc (75 ml) a H_2O (50 ml), alkalizuje na hodnotu pH 10 přidáním po částech pevného K_2CO_3 (pozor: pěnění!). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl, suší ($MgSO_4$), koncentruje ve vakuu. Zbylá pevná látka se purifikuje MPLC (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě hustého oleje (0,135 g, 70%): TLC (30% EtOAc/70% hexany) R_f 0,20.

A13a. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí, následovanou redukcí

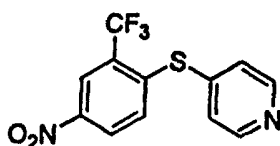


Krok 1. **1-Methoxy-4-(4-nitrofenoxy)benzen:** Do suspenze NaH (95%, 1,50 g, 59 mmol) v DMF (100 ml) při pokojové teplotě se přidá po kapkách roztok 4-methoxyfenolu (7,39 g, 59 mmol) v DMF (50 ml). Reakce se míchá po dobu 1 hodiny, pak se po kapkách přidá roztok 1-fluor-4-nitrobenzenu (7,0 g, 49 mmol) v DMF (50 ml), čímž vznikne tmavě zelený roztok. Reakce se zahřívá při teplotě 95°C přes noc, pak se ochladí na pokojovou teplotu, utlumí H₂O a koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vrstvy EtOAc (200 ml) a H₂O (200 ml). Organická vrstva se postupně promyje H₂O (2 x 200 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (200 ml) a nasyceným roztokem NaCl (200 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se trituruje (Et₂O/hexan) k získání 1-methoxy-4-(4-nitrofenoxy)benzenu (12,2 g, 100%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 6,93-7,04 (m, 6H), 8,18 (d, J=9,2 Hz, 2H); EI-MS *m/z* 245 (M⁺).

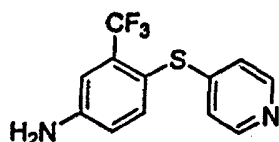


Krok 2. **4-(4-Methoxyfenoxy)anilin:** Do roztoku 1-methoxy-4-(4-nitrofenoxy)benzenu (12,0 g, 49 mmol) v EtOAc (250 ml) se přidá 5% Pt/C (1,5 g) a výsledná kašovitá směs se protřepává po dobu 18 hodin za atmosféry H₂ (50 psi). Reakční směs se filtruje za pomoci EtOAc přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání oleje, který pomalu tuhne (10,6 g, 100%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,54 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,79-6,92 (m, 6H); EI-MS *m/z* 215 (M⁺).

A13b. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

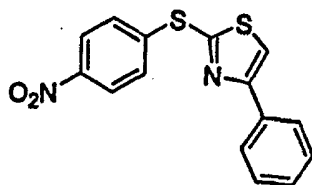


Krok 1. **3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzen:** Roztok 4-merkaptopyridinu (2,8 g, 24 mmol), 2-fluor-5-nitrobenzotrifluoridu (5 g, 23,5 mmol) a uhličitanu draselného (6,1 g, 44,3 mmol) v bezvodém DMF (80 ml) se míchá při pokojové teplotě pod atmosférou argonu přes noc, v průběhu které TLC indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Směs se zředí Et₂O (100 ml) a vodou (100 ml) a vodná vrstva se znovu extrahuje Et₂O (2 x 100 ml). Organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za redukováného tlaku. Tuhý zbytek se trituruje Et₂O k získání požadovaného produktu ve formě činicí tuhé látky (3,8 g, 54%): TLC (30% EtOAc/70% hexan) R_f 0,06; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, J=1,2, 4,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J=2,4, 8,7Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 3H).

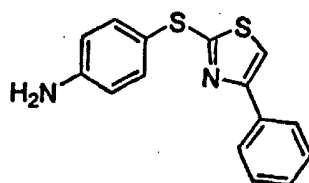


Krok 2. **3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin:** Kašovitá směs 3-trifluormethyl-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzenu (3,8 g, 12,7 mmol), železného prášku (4,0 g, 71,6 mmol), kyseliny octové (100 ml) a vody (1 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Směs se zředí Et₂O (100 ml) a vodou (100 ml). Vodná fáze se upraví na hodnotu pH 4 4N roztokem NaOH. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za redukováného tlaku. Zbytek se filtruje přes vrstvu silikagelu (gradient 50% EtOAc/50% hexan až 60% EtOAc/40% hexan) k získání požadovaného produktu (3,3 g): TLC (50% EtOAc/50% hexan) R_f 0,10; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6,21 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 3H), 7,10 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 2H).

A13c. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí, následovanou redukcí

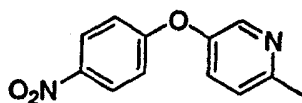


Krok 1. **4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzen:** Roztok 2-merkpto-4-fenylthiazolu (4,0 g, 20,7 mmol) v DMF (40 ml) se nechá reagovat s 1-fluor-4-nitrobenzenem (2,3 ml, 21,7 mmol) a následně s K_2CO_3 (3,18 g, 23 mmol) a pak se směs zahřívá při teplotě 65°C přes noc. Reakční směs se pak zředí EtOAc (100 ml), postupně promyje vodou (100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentruje za redukovaného tlaku. Tuhé zbytek se trituruje roztokem Et_2O /hexanu k získání požadovaného produktu (6,1 g): TLC (25% EtOAc/75% hexan) R_f 0,49; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,35-7,47 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,90 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

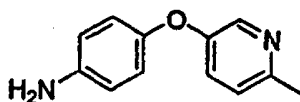


Krok 2. **4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thioanilin:** 4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzen se redukuje stejným způsobem jako 3-(trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin: TLC (25% EtOAc/75% hexan) R_f 0,18; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,89 (br s, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,26-7,53 (m, 6H), 7,85-7,89 (m, 2H).

A13d. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

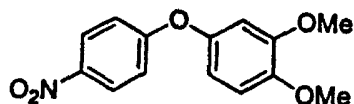


Krok 1. **4-(6-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 5-hydroxy-2-methylpyridinu (5,0 g, 45,8 mmol) a 1-fluor-4-nitrobenzenu (6,5 g, 45,8 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se přidá najednou K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin a pak se ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se nalije do vody (200 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují ve vakuu k získání požadovaného produktu (8,7 g, 83%). Tato látka se použije v příštím kroku bez další purifikace.

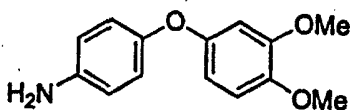


Krok 2. **4-(6-Methyl-3-pyridinyloxy)anilin:** Roztok 4-(6-methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzenu (4,0 g, 17,3 mmol) v EtOAc (150 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,500 g, 0,47 mmol) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H₂ (balonek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě činicí tuhé látky. (3,2 g, 92%): EI-MS *m/z* 200 (M⁺).

A13e. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

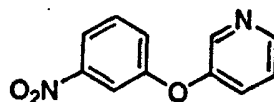


Krok 1. **4-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3,4-dimethoxyfenolu (1,0 g, 6,4 mmol) a 1-fluor-4-nitrobenzenu (700 µl, 6,4 mmol) v bezvodém DMF (20 ml) se najednou přidá K₂CO₃ (1,8 g, 12,9 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin, poté se ochladí na pokojovou teplotu. Směs se pak nalije do vody (100 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (3 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 50 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují ve vakuu k získání požadovaného produktu (0,8 g, 54%). Surový produkt se použije v příštím kroku bez další purifikace.

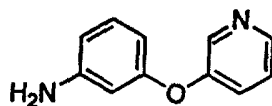


Krok 2. **4-(3,4-Dimethoxyfenoxy)anilin:** Roztok 4-(3,4-dimethoxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (0,8 g, 3,2 mmol) v EtOAc (50 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,100 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H₂ (balonek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,6 g, 75%): EI-MS *m/z* 245 (M⁺).

A13f. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí, následovanou redukcí

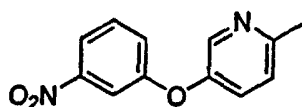


Krok 1. **3-(3-Pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3-hydroxypyridinu (2,8 g, 29,0 mmol), 1-brom-3-nitrobenzenu (5,9 g, 29,0 mmol) a bromidu měďného (5,0 g, 34,8 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se přidá najednou K_2CO_3 (8,0 g, 58,1 mmol). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin, poté se ochladí na pokojovou teplotu. Směs se pak nalije do vody (200 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují ve vakuu. Výsledný olej se purifikuje mžikovou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu (2,0 g, 32 %). Tato látka se použije v následujícím kroku bez další purifikace.

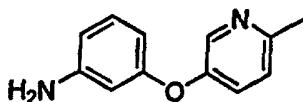


Krok 2. **3-(3-Pyridinyloxy)anilin:** Roztok 3-(3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzenu (2,0 g, 9,2 mmol) v EtOAc (100 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,200 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balonek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě červeného oleje (1,6 g, 94%): EI-MS m/z 186 (M^+).

A13g. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

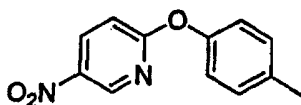


Krok 1. **3-(5-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3-hydroxy-5-methylpyridinu (5,0 g, 45,8 mmol), 1-brom-3-nitrobenzenu (12,0 g, 59,6 mmol) a jodidu měďného (10,0 g, 73,3 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se najednou přidá K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin a pak se ochladí na pokojovou teplotu. Směs se pak nalije do vody (200 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují ve vakuu. Výsledný olej se purifikuje mžikovou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu (1,2 g, 13%).



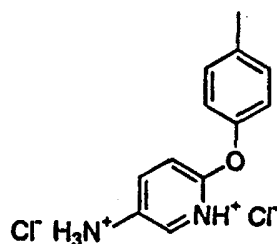
Krok 2. **3-(5-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Roztok 3-(5-methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzenu (1,2 g, 5,2 mmol) v EtOAc (50 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,100 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balonek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vaku k získání požadovaného produktu ve formě červeného oleje (0,9 g, 86%): CI-MS m/z 201 ($(M+H)^+$).

A13h. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí, následovanou redukcí



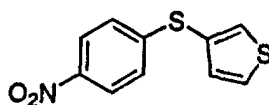
Krok 1. **5-Nitro-2-(4-methylfenoxy)pyridin:** Do roztoku 2-chlor-5-nitropyridinu (6,34 g, 40 mmol) v DMF (200 ml) se přidá 4-methylfenol (5,4 g, 50 mmol, 1,25 ekviv.) a K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol, 1,5 ekviv.). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Výsledná směs se nechá reagovat s vodou (600 ml) k vytvoření precipitátu. Tato směs se míchá po dobu 1 hodiny a tuhé látky se separují a postupně promyjí 1N roztokem NaOH (25 ml), vodou (25 ml) a petroletherem (25 ml) k získání požadovaného produktu (7,05 g, 76%): Teplota tání 80-82°C; TLC (30% EtOAc/70% petrolether) R_f 0,79; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,31 (s, 3H), 7,08

(d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=9,20$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,09$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J=2,94$, 8,82 Hz, 1H), 8,99 (d, $J=2,95$ Hz, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 231 ($(M+H)^+$), 100%).



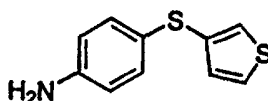
Krok 2. **5-Amino-2-(4-methylphenoxy)pyridindihydrochlorid:** Roztok 5-nitro-2-(4-methylphenoxy)pyridinu (6,94 g, 30 mmol, 1 ekviv) a EtOH (10 ml) v EtOAc (190 ml) se promývá argonem, pak se nechá reagovat 10% Pd/C (0,60 g). Reakční směs se pak umístí pod atmosférou H_2 a silně míchá po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se filtruje přes vrstvu Celitu®. Roztok HCl v Et_2O se přidá po kapkách do filtrátu. K získání požadovaného produktu (7,56 g, 92%) se výsledný precipitát separuje a promyje EtOAc: Teplota tání 208-210°C (rozkl.); TLC (50% EtOAc/50% petrolether) R_f 0,42; 1H NMR (DMSO- d_6) 8 2,25 (s, 3H), 6,98 (d, $J=8,45$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J=8,82$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,09$ Hz, 2H), 8,46 (dd, $J=2,57$, 8,46 Hz, 1H), 8,63 (d, $J=2,57$ Hz, 1H); EI-MS m/z (rel. výskyt) (M^+), 100%).

A13i. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí



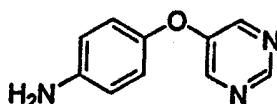
Krok 1. **4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-nitrothiofenolu (80% čistý; 1,2 g, 6,1 mmol), 3-bromthiofenu (1,0 g, 6,1 mmol) a oxidu měďnatého (0,5 g, 3,7 mmol) v bezvodém DMF (20 ml) se přidá KOH (0,3 g, 6,1 mmol) a výsledná směs se zahřívá při teplotě 130°C za stálého míchání po dobu 42 hodin, poté se ochladí na pokojovou teplotu. Reakční směs se pak nalije do směsi ledu a 6N roztoku HCl (200 ml) a výsledná vodná směs se extrahuje EtOAc (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí 1M roztokem NaOH (2 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentrují ve

vakuum. Zbylý olej se purifikuje MPLC (silikagel; gradient 10% EtOAc/90% hexan až 5% EtOAc/95% hexan) k dosažení požadovaného produktu (0,5 g, 34%). GC-MS m/z 237 (M^+).



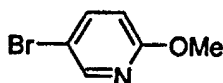
Krok 2. **4-(3-Thienylthio)anilin:** 4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem ke způsobu B1.

A13j. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí



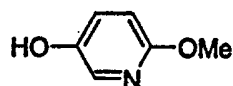
4-(5-Pyrimidin-2-yl)anilin: 4-Aminofenol (1,0 g, 9,2 mmol) se rozpustí v DMF (20 ml), pak v 5-brompyrimidinu (1,46 g, 9,2 mmol) a přidá se K_2CO_3 (1,9 g, 13,7 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 100°C po dobu 18 hodin a při teplotě 130°C po dobu 48 hodin. Reakce se sleduje GC-MS analýzou, která indikuje zbývající výchozí látku. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu a zředí vodou (50 ml). Výsledný roztok se extrahuje EtOAc (100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl (2 x 50 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentruje ve vakuu. Zbývá tuhá látka se purifikuje MPLC (50% EtOAc/50% hexan) k získání požadovaného aminu (0,650 g, 38%).

A13k. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes tvorbu nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

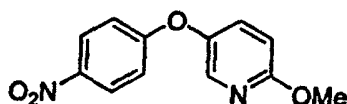


Krok 1. **5-Brom-2-methoxypyridin:** Směs 2,5-dibrompyridinu (5,5 g, 23,2 mmol) a NaOMe (3,76g, 69,6 mmol) v MeOH (60 ml) se zahřívá při teplotě 70°C v uzavřené reakční

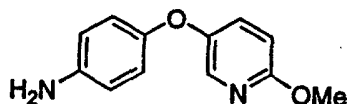
baňce po dobu 42 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Reakční směs se nechá reagovat s vodou (50 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (Na_2SO_4) a koncentrují za redukováného tlaku k získání bledě žlutého, těkavého oleje (4,1 g, 95% výtěžek): TLC (10% EtOAc / 90% hexan) R_f 0,57.



Krok 2. 5-Hydroxy-2-methoxypyridin: Do míchaného roztoku 5-brom-2-methoxypyridinu (8,9 g, 47,9 mmol) v THF (175 ml) při teplotě -78°C se přidá po kapkách roztok n-butyllithia (2,5 M v hexanu; 28,7 ml, 71,8 mmol) a výsledná směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 45 min. Pomocí injekční stříkačky se přidá trimethylborát (7,06 ml, 62,2 mmol) a výsledná směs se míchá po další 2 hodiny. Jasně oranžová reakční směs se zahřeje na teplotu 0°C a nechá reagovat se směsí 3N roztoku NaOH (25 ml, 71,77 mmol) a hydrogenperoxidového roztoku (30%; přibližně 50 ml). Výsledná žlutá a lehce zakalená reakční směs se zahřívá na pokojovou teplotu po dobu 30 minut, pak se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs se poté ochladí na pokojovou teplotu. Vodná vrstva se neutralizuje 1N roztokem HCl, pak extrahuje Et_2O (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (Na_2SO_4) a koncentrují za redukováného tlaku k získání viskózního žlutého oleje (3,5 g, 60%).

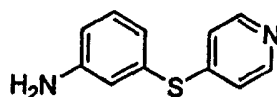


Krok 3. 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzen: Do míchané kašovité směsi NaH (97%, 1,0 g, 42 mmol) v bezvodém DMF (100 ml) se přidá roztok 5-hydroxy-2-methoxypyridinu (3,5 g, 28 mmol) v DMF (100 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a pomocí injekční stříkačky se přidá 4-fluornitrobenzen (3 ml, 28 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 95°C přes noc, pak se nechá reagovat s vodou (25 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 75 ml). Organická vrstva se suší (MgSO_4) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbylý hnědý olej se krystalizuje z EtOAc/hexanů k získání žlutých krystalů (5,23 g, 75%).



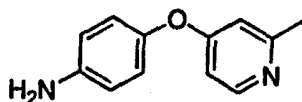
Krok 4. **4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxyanilin:** 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem ke způsobu B3d, krok 2.

A14a. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů přes nukleofilní aromatickou substituci použitím halogenpyridinu



3-(4-Pyridinylthio)anilin: Do roztoku 3-aminothiofenolu (3,8 ml, 34 mmol) v bezvodém DMF (90 ml) se přidá 4-chlorpyridinhydrochlorid (5,4 g, 35,6 mmol) a následně K_2CO_3 (16,7 g, 121 mmol). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny, pak se zředí EtOAc (100 ml) a vodou (100 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentrují za redukováného tlaku. Zbytek se filtruje přes vrstvu silikagelu (gradient 50% EtOAc/50%hexan až 70% EtOAc/30% hexan) výsledná látka se trituruje roztokem Et_2O /hexanů k získání požadovaného produktu (4,6 g, 66%): TLC (100 % ethylacetát) R_f 0,29; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 5,41 (s, 2H), 6,64-6,74 (m, 3H), 7,01 (d, $J=4,8$, 2H), 7,14 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J=4,8$, 2H).

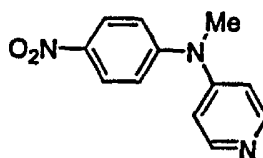
A14b. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů přes nukleofilní aromatickou substituci použitím halogenpyridinu



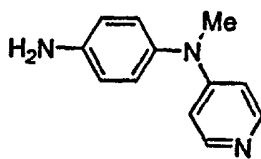
4-(2-Methyl-4-pyridinyloxy)anilin: Do roztoku 4-aminofenolu (3,6 g, 32,8 mmol) a 4-chlorpikolinu (5,0 g, 39,3 mmol) v bezvodém DMPU (50 ml) se najednou přidá *tert*-butoxid

draselný (7,4 g, 65,6 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 100°C za stálého míchání po dobu 18 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se nalije do vody (200 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Spojené extrakty se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentrují ve vakuu. Výsledný olej se purifikuje mžikovou chromatografií (50 % EtOAc/50% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě žlutého oleje (0,7 g, 9%): CI-MS m/z 201 ($(\text{M}+\text{H}^+)$).

A14c. Obecný způsob pro syntézu anilinu přes nukleofilní aromatickou substituci použitím halogenpyridinu

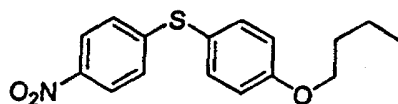


Krok 1. **Methyl(4-nitrofenyl)-4-pyridylamin:** Do suspenze *N*-methyl-4-nitroanilinu (2,0 g, 13,2 mmol) a K_2CO_3 (7,2 g, 52,2 mmol) v DMPU (30 ml) se přidá 4-chlorpyridinhydrochlorid (2,36 g, 15,77 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 90°C po dobu 20 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se zředí vodou (100 ml) a extrahuje EtOAc (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (100 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 80% EtOAc /20% hexany do 100% EtOAc) k získání methyl(4-nitrofenyl)-4-pyridylaminu (0,42 g).

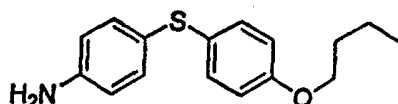


Krok 2. **Methyl(4-aminofenyl)-4-pyridylamin:** Methyl(4-nitrofenyl)-4-pyridylamin se redukuje analogickým způsobem ke způsobu B1.

A15. Obecný způsob syntézy substituovaného anilinu přes alkylaci fenolu následovanou redukcí nitroarenu

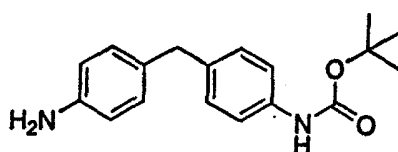


Krok 1. **4-(4-Butoxyfenyl)thio-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-(4-nitrofenylthio)fenolu (1,50 g, 6,07 mmol) v bezvodém DMF (75 ml) při teplotě 0°C se přidá NaH (60% v minerálním oleji, 0,267 g, 6,67 mmol). Hnědá suspenze se míchá při teplotě 0°C dokud se nezastaví uvolňování plynu (15 min), pak se po kapkách při teplotě 0°C po dobu 15 minut přidává roztok jodbutanu (1,12 g, 0,690 ml, 6,07 mmol) v bezvodém DMF (20 ml). Reakce se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Průběh reakce se sleduje TLC. Při nezreagovaném fenolu se přidá další jodbutan (56 mg, 0,035 ml, 0,303 mmol, 0,05 ekviv.) a NaH (13 mg, 0,334 mmol). Reakce se míchá po dalších 6 hodin při pokojové teplotě, pak se zhasí přidáním vody (400 ml). Výsledná směs se extrahuje Et₂O (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 400 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za redukováného tlaku k získání čirého žlutého oleje, který se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 20% EtOAc/84% hexan až 54% EtOAc/50% hexan) k získání produktu ve formě žluté tuhé látky (1,24 g, 67%): TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f 0,75; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,42 (app hex, J=7,5 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 4,01 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H) 8,09 (d, J=9 Hz, 2H).



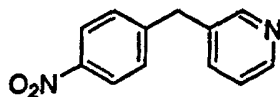
Krok 2. **4-(4-Butoxyfenyl)thioanilin:** 4-(4-Butoxyfenyl)thio-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem k již použitému při přípravě 3-(trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilinu (způsob B3b, Krok 2): TLC (33% EtOAc/77% hexan) R_f 0,38.

A16. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů acylací diaminoarenů

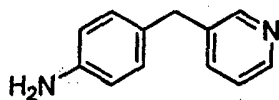


4-(4-*tert*-Butoxykarbamoylbenzyl)anilin: Do roztoku 4,4'-methyldianilinu (3,00 g, 15,1 mmol) v bezvodém THF (50 ml) při pokojové teplotě se přidá roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (3,30 g, 15,1 mmol) v bezvodém THF (10 ml). Reakční směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 3 hodin. Průběh reakce se sleduje TLC. Při nezreagování veškerého methyldianilinu se přidá další di-*tert*-butyldikarbonát (0,664 g, 3,03 mmol, 0,02 ekviv.) a reakce se míchá při refluxní teplotě po dobu 16 hodin. Výsledná směs se zředí Et₂O (200 ml), postupně promyje nasyceným roztokem NaHCO₃ (100 ml), vodou (100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Výsledná bílá tuhá látka se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 33% EtOAc/67% hexany až 50% EtOAc/50% hexany) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (2,09 g, 46%): TLC (50% EtOAc/50% hexany) *R_f* 0,45; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,43 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,85 (br s, 2H), 6,44 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 9,18 (br s, 1 H); FAB-MS *m/z* 298 (M⁺).

A17. Obecný způsob syntézy arylaminů přes elektrofilní nitraci následovanou redukcí

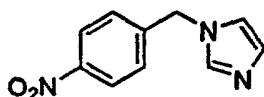


Krok 1. **3-(4-Nitrobenzyl)pyridin:** Roztok 3-benzylpyridinu (4,0 g, 23,6 mmol) a 70% kyseliny dusičné (30 ml) se zahřívá při teplotě 50 °C. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, pak se nalije do ledové vody (350 ml). Vodná směs se poté alkalizuje 1N roztokem NaOH, poté extrahuje Et₂O (4 x 100 ml). Spojené extrakty se postupně promyjí vodou (3 x 100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 100 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují ve vakuu. Zbylý olej se purifikuje MPLC (silikagel; 50% EtOAc/50% hexan), pak se rekrystalizuje (EtOAc/hexan) k získání požadovaného produktu (1,0 g, 22%): GC-MS *m/z* 214 (M⁺).

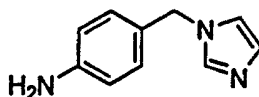


Krok 2. **3-(4-Pyridinyl)methylanilin:** 3-(4-Nitrobenzyl)pyridin se redukuje na anilin analogickým způsobem ke způsobu B1.

A18. Obecný způsob syntézy arylaminů přes substituci nitrobenzylhalogenidů následovanou redukcí

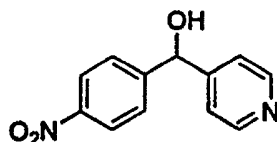


Krok 1. **4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzen:** Do roztoku imidazolu (0,5 g, 7,3 mmol) a 4-nitrobenzylbromidu (1,6 g, 7,3 mmol) v bezvodém acetonitrilu (30 ml) se přidá K_2CO_3 (1,0 g, 7,3 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin a pak se nalije do vody (200 ml) a výsledný vodný roztok se extrahuje EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (3 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 50 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentrují ve vakuu. Zbylý olej se purifikuje MPLC ((silikagel; 25% EtOAc/75% hexan) k získání požadovaného produktu (1,0 g, 91 %): EI-MS m/z 203 (M^+).



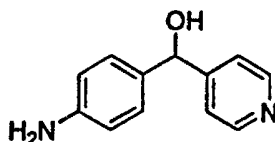
Krok 2. **4-(1-Imidazolylmethyl)anilin:** 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzen se redukuje analogickým způsobem k způsobu B2.

A19. Vznik substituovaných hydroxymethylanilinů oxidací sloučenin nitrobenzylů následovanou redukcí



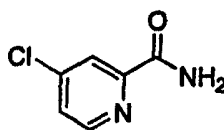
Krok 1. **4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methyl)-1-nitrobenzen:** Do míchaného roztoku 3-(4-nitrobenzyl)pyridinu (6,0 g, 28 mmol) v CH_2Cl_2 (90 ml) se přidá m-CPBA (5,80 g, 33,6

mmol) při teplotě 10 °C a směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Reakční smě se postupně promyje 10% roztokem NaHSO₃ (50 ml), nasyceným roztokem K₂CO₃ (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledná žlutá tuhá látka (2,68 g) se rozpustí v bezvodém anhydridu kyseliny octové (30 ml) zahřívá při refluxní teplotě přes noc. Směs se koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se rozpustí v MeOH (25 ml) a nechá reagovat s 20% vodným roztokem NH₃ (30 ml). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak se koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se nalije do směsi vody (50 ml) a CH₂Cl₂ (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄), koncentruje za redukováného tlaku a purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (80% EtOAc/20% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,53 g, 8%): Teplota tání 110-118°C; TLC (80% EtOAc/20% hexan) R_f 0,12; FAB-MS *m/z* 367 ((M+H)⁺, 100%).



Krok 2. **4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methyl)anilin:** 4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)-methyl-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem ke způsobu B3d, krok 2.

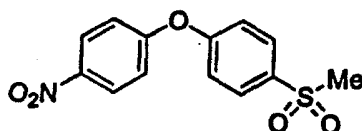
A20. Vznik 2-(*N*-methylkarbamoyl)pyridinů podle Menisciovy reakce



Krok 1. **2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-chlorpyridin.** (Pozor: tento krok je velmi nebezpečný, jde o silně explozivní reakci) Do roztoku 4-chlorpyridinu (10,0 g) v *N*-methylformamidu (250 ml) pod atmosférou argonu při pokojové teplotě se přidá koncentrovaná H₂SO₄ (3,55 ml)(exoterm.). Do této směsi se přidá H₂O₂ (17 ml, 30% hm.v H₂O) a následně FeSO₄·7H₂O (0,55 g) k vytvoření exotermní reakce. Reakce se míchá za nepřístupu světla při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak se zahřívá při teplotě 45°C po dobu 4 hodin. Pokud probublávání přestane, reakce se zahřívá při teplotě 60°C po dobu 16 hodin. Neprůzračný hnědý roztok se zředí H₂O (700 ml) a následně 10% roztokem NaOH

(250 ml). Vodná směs se extrahuje EtOAc (3 x 500 ml) a organické vrstvy se postupně promyjí nasyceným roztokem NaCl (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a filtrují přes vrstvu silikagelu mobilní fází EtOAc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a hnědý zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 50% EtOAc / 50% hexan až 80% EtOAc / 20% hexan). Výsledný žlutý olej krystalizuje při teplotě 0°C po dobu 72 hodin k získání 2-(*N*-methylkarbamoyl)-4-chlorpyridinu (0,61 g, 5,3%): TLC (50% EtOAc/50% hexan) R_f 0,50; MS; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz, CHN), 8,21 (s, 1H, CHCCO), 7,96 (b s, 1H, NH), 7,43 (dd, 1H, $J = 2,4, 5,4$ Hz, ClCHCN), 3,04 (d, 3H, $J = 5,1$ Hz, methyl); CI-MS m/z 171 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

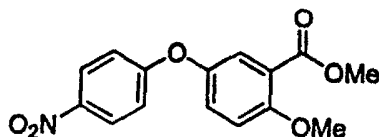
A21. Obecný způsob syntézy ω -sulfonylfenylanilinů



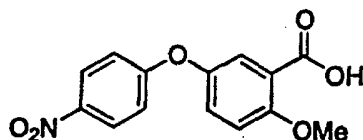
Krok 1. **4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-(4-methylthiofenoxy)-1-nitrobenzen (2 g, 7,66 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) při teplotě 0°C se pomalu přidá *m*CPBA (57-86%, 4 g) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs se poté nechá reagovat s 1N roztokem NaOH (25 ml). Organická vrstva se postupně promyje 1N roztokem NaOH (25 ml), vodou (25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za redukováného tlaku k získání 4-(4-methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzen ve formě tuhé látky (2,1 g).

Krok 2. **4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-anilin:** 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem ke způsobu B3d, krok 2.

A22. Obecný způsob syntézy ω -alkoxy- ω -karboxyfenylanilinů



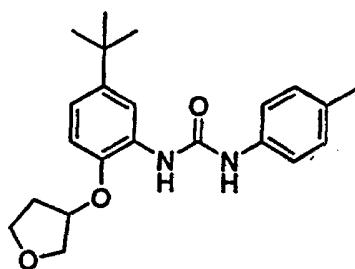
Krok 1. **4-(3-(Methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-(3-karboxy-4-hydroxyfenoxy)-1-nitrobenzen (připraveného analogickým způsobem ke způsobu B3a, krok 1, 12 mmol) v acetonu (50 ml) se přidá K₂CO₃ (5 g) a dimethylsulfát (3,5 ml). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě přes noc, pak se ochladí na pokojovou teplotu a filtruje přes vrstvu Celitu®. Výsledný roztok se koncentruje za redukováného tlaku, absorbuje na silikagel a purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (50% EtOAc / 50% hexan) k získání 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen ve formě žlutého prášku (3 g): Teplota tání 115-118°C.



Krok 2. **4-(3-Karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:** Směs 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (1,2 g), KOH (0,33 g) a voda (5 ml) v MeOH (45 ml) se míchá při pokojové teplotě přes noc, poté při refluxní teplotě po dobu 4 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě (50 ml) a vodná směs se okyselí 1N roztokem HCl. Výsledná směs se extrahuje EtOAc (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku k získání 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxy)-1-nitrobenzen (1,04 g).

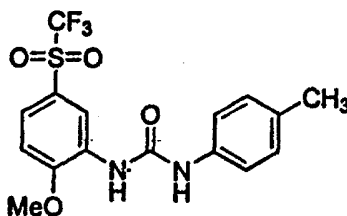
B. Obecné způsoby vzniku močoviny

B1a. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem



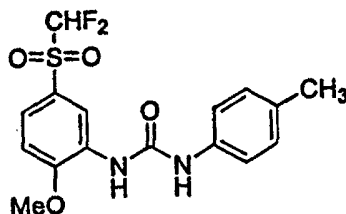
N-(5-*tert*-Butyl-2-(3-tetrahydrofuranyloxy)fenyl)-N'-(4-methylfenyl)močovina: Do roztoku 5-*tert*-butyl-2-(3-tetrahydrofuranyloxy)anilinu (0,078 g, 0,33 mmol) v toluenu (2,0 ml) se přidá *p*-tolylizokyanát (0,048 g, 0,36 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin k vytvoření precipitátu. Reakční směs filtruje a zbytek se postupně promyje toluenem a hexany k získání požadované močoviny ve formě bílé tuhé látky (0,091 g, 75%): Teplota tání 229-231°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,30 (s, 9H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 3H), 4,98-5,01 (m, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,09$ Hz, 2H) 7,32 (d, $J=8,09$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,21$ Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

B1b. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem



N-(2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)fenyl)-N'-(4-methylfenyl)močovina: p-
Tolylizokyanát (0,19 ml, 1,55 mmol) se přidá do roztoku 2-methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)anilinu (0,330 g, 1,29 mmol) v EtOAc (5 ml) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Výsledný precipitát se spojí filtrací a promyje Et₂O k získání bílé tuhé látky (0,28 g). Tato látka se pak purifikuje HPLC (sloupec C-18, 50% CH₃CN/50% H₂O) a výsledné tuhé látky se triturují Et₂O k získání požadované sloučeniny (0,198 g): ^1H NMR (CDCl₃) δ 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J=2,6, 8,8$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,90 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H); FAB-MS m/z 389 ((M+1)⁺).

B1c. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem

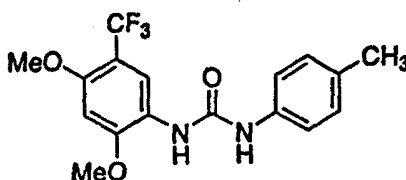


***N*-(2-Methoxy-5-(difluormethansulfonyl)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:**

p-

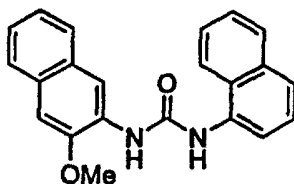
Tolylizokyanát (0,058 ml, 0,46 mmol) se přidá do roztoku 2-methoxy-5-(difluormethansulfonyl)anilinu (0,100 g, 0,42 mmol) v EtOAc (0,5 ml) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dnů. Výsledný precipitát se filtruje a promyje Et₂O k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,092 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H) 4,01 (s, 3H), 7,02-7,36 (m, 6H), 7,54 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H); EI-MS *m/z* 370 (M⁺).

B1d. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem



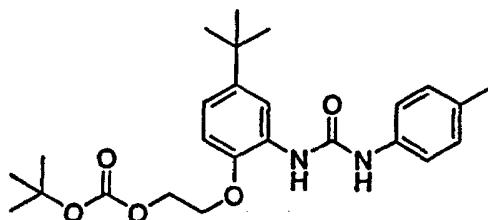
***N*-(2,4-Dimethoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:** p-Tolylizokyanát (0,16 ml, 1,24 mmol) se přidá do roztoku 2,4-dimethoxy-5-(trifluormethyl)anilinu (0,25 g, 1,13 mmol) v EtOAc (3 ml) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Výsledný precipitát se promyje Et₂O k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,36 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 355 ((M+1)⁺).

B1e. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem



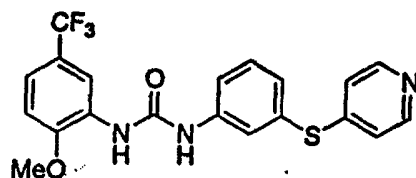
***N*-(3-Methoxy-2-naftyl)-*N'*-(1-naftyl)močovina:** Do roztoku 2-amino-3-methoxynaftalenu (0,253 g, 1,50 mmol) v CH₂Cl₂ (3 ml) při pokojové teplotě se přidá roztok 1-naftylizokyanátu (0,247 g, 1,50 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml) a výsledná směs se míchá přes noc. Výsledný precipitát se separuje a promyje CH₂Cl₂ k získání požadované močoviny ve formě bílého prášku (0,450 g, 90%): Teplota tání 235-236°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,72 (m, 6H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,05-8,08 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H); FAB-MS *m/z* 343 ((M+H)⁺).

B1f. Obecný způsob reakce arylaminu s arylizokyanátem



***N*-(5-*tert*-Butyl-2-(2-*tert*-butoxykarbonyloxy)ethoxy)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:** Směs 5-*tert*-butyl-2-(2-*tert*-butoxykarbonyloxy)ethoxy)anilinu (Způsob A10, 0,232 g, 0,75 mmol) a *p*-tolylizokyanátu (0,099 ml, 0,79 mmol) v EtOAc (1 ml) se míchají při pokojové teplotě po dobu 3 dnů za vytvoření tuhé látky, která se separuje. Filtrát se purifikuje na sloupci silikagelu (100 %CH₂Cl₂) a zbytek se trituruje (Et₂O/hexany) k získání požadovaného produktu (0,262 g, 79%): Teplota tání 155-156°C; TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f 0,49; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 4,22-4,23 (m, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 6,89-7,00 (m, 4H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,96 (s, 1 H); 8,22 (d, J= 1,5 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 443 ((M+H)⁺, 6%).

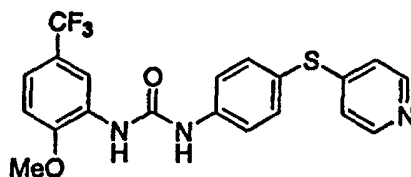
B2a. Obecný způsob reakce arylaminu s fosgenem s následnou adicí sekundárního arylaminu



***N*-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(3-(4-pyridinylthio)fenyl)močovina:**

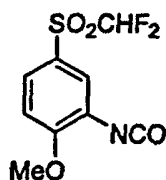
Do roztoku pyridinu (0,61 ml, 7,5 mmol, 3,0 ekviv.) a fosgenu (20% v toluenu; 2,65 ml, 5,0 mmol, 2,0 ekviv.) v CH_2Cl_2 (20 ml) se přidá 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin (0,48 g, 2,5 mmol) při teplotě 0°C . Výsledná směs se zahřívá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, poté se nechá reagovat bezvodým toluenem (100 ml) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se suspenduje ve směsi CH_2Cl_2 (10 ml) a bezvodém pyridinu (10 ml) a nechá reagovat 3-(4-pyridinylthio)anilinem (0,61 g, 2,5 mmol, 1,0 ekviv.). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě, pak se nalije do vody (50 ml) a extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a koncentrují za redukováného tlaku. Zbytek se rozpustí v minimálním množství CH_2Cl_2 a nechá reagovat s petroletherem k získání požadovaného produktu ve formě bílého precipitátu (0,74 g, 70%): Teplota tání 202°C ; TLC (5% aceton/95% CH_2Cl_2) R_f 0,09; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,06 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J=2,4$, 4,6 Hz, 2H), 7,31 (dd, $J=2,2$, 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,79 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,50 (dd, $J=2,2$, 9,2 Hz, 2H), 9,63 (s, 1H), 9,84 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 70%).

B2b. Obecný způsob reakce arylaminu s fosgenem a následná adice sekundárního arylaminu

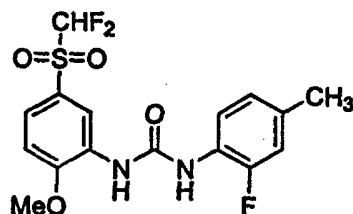


***N*-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylthio)fenyl)močovina:** Do roztoku pyridinu (0,61 ml, 7,5 mmol, 3,0 ekviv.) a fosgenu (20% v toluenu; 2,65 ml, 5,0 mmol, 2,0 ekviv.) v CH₂Cl₂ (20 ml) se přidá 4-(4-pyridinylthio)anilin (0,506 g, 2,5 mmol) při teplotě 0°C. Po 3 hodinách míchání při pokojové teplotě se směs nechá reagovat se bezvodým toluenem (100 ml), pak koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se suspenduje ve směsi CH₂Cl₂ (10 ml) a bezvodém pyridinu (10 ml) a nechá reagovat s 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinem (0,50 g, 2,5 mmol, 1,0 ekviv.). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě, pak nalije do 1N roztoku NaOH (50 ml) a extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují za redukováného tlaku k získání požadované močoviny (0,74 g, 71%): Teplota tání 215°C; TLC (5% aceton/95% CH₂Cl₂) R_f 0,08; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,96 (s, 3H), 6,94 (dd, J=1,1, 4,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,2, 9,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,32 (d, J=5,1 Hz, 2H), 8,53 (d, J=7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,70 (s, 1 H); FAB-MS *m/z* 420 ((M+H)⁺).

B3a. Obecný způsob reakce arylaminu s fosgenem s izolací izokyanátu a následná reakce se sekundárním arylaminem

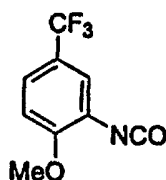


Krok 1. 5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyfenylizokyanát: Do roztoku fosgenu (1,95 M v toluenu; 3,0 ml, 5,9 mmol) v CH₂Cl₂ (40 ml) při teplotě 0°C se přidává po kapkách roztok 5-(difluormethansulfonyl)-2-methoxyanilinu (0,70 g, 2,95 mmol) a pyridinu (0,44 ml, 8,85 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml). Po 30 minutovém míchání při teplotě 0°C a při pokojové teplotě po dobu 3 hodin se reakční směs koncentruje za redukováného tlaku, pak se nechá reagovat s toluenem (50 ml). Výsledná směs se koncentruje za redukováného tlaku, poté se nechá reagovat s Et₂O (50 ml) za tvorby precipitátu (pyridiniumhydrochlorid). Výsledný filtrát se koncentruje za redukováného tlaku k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,33 g). Tato látka se použije v příštím kroku bez další purifikace.

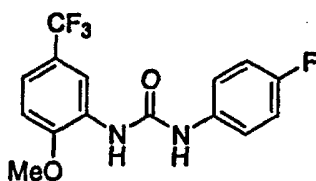


Krok 2. ***N*-(2-Methoxy-5-(difluormethansulfonyl)fenyl)-*N'*-(2-fluor-4-methylfenyl)močovina:** 2-Fluor-4-methylanilin (0,022 ml, 0,19 mmol) se přidá do roztoku 5-(difluormethansulfonyl)-2-methoxyfenylizokyanátu (0,046 g, 0,17 mmol) v EtOAc (1 ml). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dnů. Výsledný precipitát se promyje Et₂O k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,055 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,01-7,36 (m, 3H), 7,56 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,98 (app t, J=8,6 Hz, 1H), 8,79 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H); FAB-MS *m/z* 389 ((M+1)⁺).

B3b. Obecný způsob reakce arylaminu s fosgenem s izolací izokyanátu a následná reakce se sekundárním arylaminem

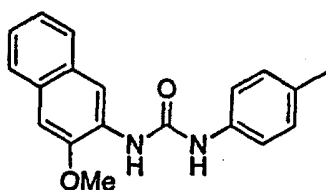


Krok 1. **2-Methoxy-5-trifluormethylfenylizokyanát:** Do roztoku fosgeny (1,93 M v toluenu; 16 ml, 31,4 mmol) v CH₂Cl₂ (120 ml) při teplotě 0°C se přidává po kapkách roztok 2-methoxy-5-(trifluormethyl)anilinu (3,0 g, 15,7 mmol) a pyridinu (2,3 ml, 47,1 mmol) v CH₂Cl₂ (30 ml). Výsledná směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 30 minut a při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, pak se koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se zředí toluenem (30 ml), koncentruje za redukováného tlaku a nechá reagovat s Et₂O. Výsledný precipitát (pyridiniumhydrochlorid) se odstraní a filtrát se koncentruje za redukováného tlaku k získání požadované sloučeniny ve formě žlutého oleje (3,0 g), který po několika dnech stání za pokojové teploty krystalizuje.



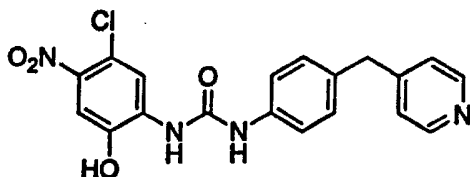
Krok 2. ***N*-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-*N'*-(4-fluorfenyl)močovina:** 4-Fluoranilin (0,24 ml, 2,53 mmol) se přidá do roztoku 2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenylizokyanátu (0,50 g, 2,30 mmol) v EtOAc (6 ml) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dnů. Výsledný precipitát se promyje Et₂O k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (0,60 g): ¹H NMR: 3,94 (s, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,30 (dd, J=1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 329 ((M+1)⁺).

B4. Obecný způsob vzniku močoviny *via* Curtiův přesmyk a následné zachycování aminem



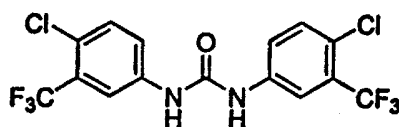
***N*-(3-Methoxy-2-naftyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:** Do roztoku 3-methoxy-2-naftoové kyseliny (Způsob A6, krok 2; 0,762 g, 3,80 mmol) a Et₃N (0,588 ml, 4,2 mmol) v bezvodém toluenu (20 ml) při pokojové teplotě se přidá roztok difenylfosforylazidu (1,16 g, 4,2 mmol) v toluenu (5 ml). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a přidá se *p*-toluidin (0,455 g, 4,1 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 80°C přes noc, ochladí na pokojovou teplotu, přeruší 10% roztokem kyseliny citronové a extrahuje EtOAc (2 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu. Zbytek se trituruje CH₂Cl₂ k získání požadované močoviny ve formě bílého prášku (0,700 g, 61%): Teplota tání 171-172°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,22 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,49 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,67-7,72 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 307 ((M+H)⁺).

B5. Obecný způsob reakce substituovaného anilinu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a následná reakce se sekundárním aminem



***N*-(5-Chlor-2-hydroxy-4-nitrofenyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylmethyl)fenyl)močovina:** Roztok 4-(4-pyridinylmethyl)anilinu (0,300 g, 1,63 mmol) a *N,N'*-karbonyldiimidazolu (0,268 g, 1,65 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, v průběhu které TLC analýza indikuje spotřebu veškerého výchozího anilinu. Po zreagování veškerého anilinu se reakční směs nechá reagovat s 2-amino-4-chlor-5-nitrofenolem (0,318 g, 1,65 mmol) a míchá při teplotě 40-45°C po dobu 48 h. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu a zředí EtOAc (25 ml). Výsledný precipitát se separuje k získání požadovaného produktu (0,416 g, 64%): TLC (50% aceton/50% CH_2Cl_2) R_f 0,40; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,90 (s, 2H), 7,18 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,43-8,45 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,8 (br s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 399 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 10%).

B6. Obecný způsob syntézy symetrických difenylmočovín jako vedlejších produktů při reakcích vytvářejících močoviny



Bis(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)močovina: Do roztoku 5-amino-3-*tert*-butylizoxazolu (0,100 g) v bezvodém toluenu (5 ml) se přidá 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylizokyanát (0,395 g). Reakční baňka se uzavře, zahřívá při teplotě 85°C po dobu 24 hodin a ochladí na pokojovou teplotu. Reakční směs se přidá do kašovité směsi ionexu Dowex® 50WX2-100 (0,5 g) v CH_2Cl_2 (40 ml) a výsledná směs se energicky míchá po dobu 72 hodin. Směs se filtruje a filtrát se koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 100% CH_2Cl_2 až 5% MeOH/95% CH_2Cl_2) k získání bis(4-chlor-

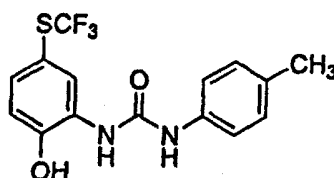
3-(trifluormethyl)fenyl)močoviny a následně *N*-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl)močoviny. Zbytek z frakce symetrických močovín se trituruje (Et₂O/hexan) k získání močoviny ve formě bílé tuhé látky (0,110 g): TLC (3% MeOH/97% CH₂Cl₂) R_f 0,55; FAB-MS *m/z* 417 ((M+H)⁺).

B. Kombinační způsoby pro syntézu difenylmočovín použitím trifosgenu

Jeden z anilinů, který se má kupovat, se rozpustí v dichlorethanu (0,10 M). Tento roztok se přidá do 8 ml tuby (0,5 ml) obsahující dichlorethan (1 ml). K tomuto se přidá roztok trifosgenu (0,12 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 0,4 ekviv.) a následně diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Tuba se uzavře zátkou a zahřívá při teplotě 80°C po dobu 5 hodin, pak se chladí při pokojové teplotě po dobu zhruba 10 hodin. Přidá se sekundární anilin (0,10 M v dichlorethanu, 0,5 ml, 1,0 ekviv.) a následně diizopropylethylamin (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 4 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s MeOH (0,5 ml). Výsledná směs se koncentruje za redukovaného tlaku a produkty se purifikují HPLC s reverzní fází.

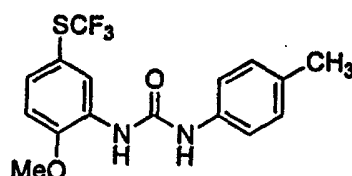
C. Interkonverzní a mísitelné reakce močoviny

C1. Obecný způsob alkylatione hydroxyfenylmočovín



Krok 1. *N*-(2-Hydroxy-5-(trifluoromethylthio)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina: *p*-Tolylizokyanát (0,066 ml, 0,52 mmol) se přidá do roztoku 2-hydroxy-5-(trifluoromethylthio)anilinu (0,100 g, 0,48 mmol) v EtOAc (2 ml) a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Výsledný precipitát se promyje EtOAc k získání požadované sloučeniny (0,13 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 7,44-7,03 (m, 6H), 8,46 (s, 1 H), 8,60

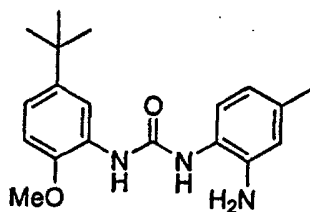
(d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H); FAB-MS m/z 343 ($(M+1)^+$). Tato látka se použije v příštím kroku bez další purifikace.



Krok 2. *N*-(2-Methoxy-5-(trifluoromethylthio)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:

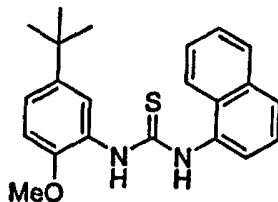
Roztok *N*-(2-hydroxy-5-(trifluoromethylthio)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močoviny (0,125 g, 0,36 mmol), jodmethanu (0,045 ml, 0,73 mmol) a K_2CO_3 (100 mg, 0,73 mmol) v acetonu (2 ml) se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 6 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se rozpustí v minimálním množství MeOH, absorbuje na silikagelu, poté purifikuje mžikovou chromatografií (3% Et_2O /97% CH_2Cl_2) k získání požadované sloučeniny ve formě bílé tuhé látky (68 mg): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,22 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,05-7,32 (m, 6H), 8,37 (s, 1H), 8,52 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 9,27 (s, 1H); FAB-MS m/z 357 ($(M+1)^+$).

C2. Obecný způsob redukce močovín obsahujících nitro skupiny

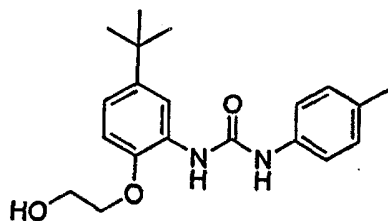


***N*-(5-*tert*-Butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(2-amino-4-methylfenyl)močovina:** Roztok *N*-(5-*tert*-butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(2-nitro-4-methylfenyl)močoviny (připravený analogickým způsobem k způsobu B1a; 4,0 g, 11,2 mmol) v EtOH (100 ml) se přidá do kašovité směsi 10% Pd/C (0,40 g) v EtOH (10 ml) a výsledná směs se míchá za atmosféry H_2 (balonek) při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu (3,42 g, 94%) ve formě prášku: Teplota tání 165-166°C; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,30 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,50 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,39 (br s, 1H), 6,62 (s, 1 H), 6,73 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J=2,21, 8,46$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J=8,46$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=2,57$ Hz, 1H); FAB-MS m/z 328 ($(M+H)^+$).

C3. Obecný způsob vzniku thiomocovin reakcí s thioizokyanátem



***N*-(5-*tert*-Butyl-2-methoxyfenyl)-*N'*-(1-naftyl)thiomocovina:** Do roztoku 5-*tert*-butyl-2-methoxyanilinu (0,372 g, 2,07 mmol) v toluenu (5 ml) se přidá 1-naftylthioizokyanát (0,384 g, 2,07 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 8 hodin za tvorby precipitátu. Tuhé látky se separují a postupně promyjí toluenem a hexanem k získání požadované sloučeniny ve formě bělavého prášku (0,364 g, 48%): Teplota tání 158-160°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 9H), 3,59 (s, 3H), 6,74 (d, $J=8,46$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=2,21, 8,46$ Hz, 1H), 7,53-7,62 (m, 4H), 7,88-7,95 (m, 4H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,09 (br s, 1H); FAB-MS m/z 365 (($M+H$) $^+$).

C4. Obecný způsob k sejmutí chránicí skupiny močoviny obsahujících *tert*-butylkarbonát

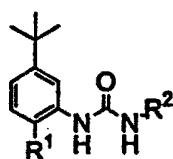
***N*-(5-*tert*-Butyl-2-(2-hydroxyethoxy)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močovina:** Roztok *N*-(5-*tert*-butyl-2-(2-*tert*-butoxykarbonyloxy)ethoxy)fenyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močoviny (Způsob B1f; 0,237 g, 0,54 mmol) a TFA (0,21 ml, 2,7 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, pak se promyje nasyceným roztokem NaHCO_3 (2 ml). Organická vrstva se suší přefiltrováním přes 1PS filtrační papír (Whatman®) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledná bílá pěna se trituruje (Et_2O /hexan), pak rekrystalizuje (Et_2O) k získání požadovaného produktu (3,7 mg); TLC (50% EtOAc /50% hexan) R_f 0,62; ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 1,22 (s, 9H), 3,75-3,76 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,80 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 6,88-6,89 (m, 4H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,20 br s, 1H), 9,14 (s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 343 ($(M+H)^+$) 100%).

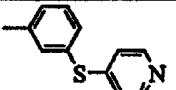
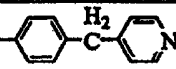
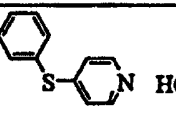
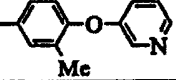
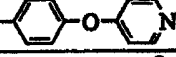
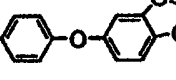
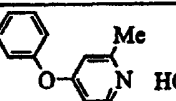
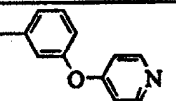
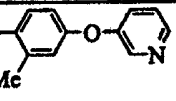
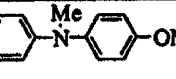
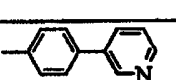
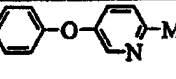
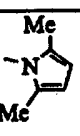
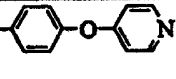
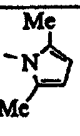
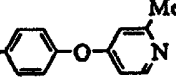
Následující sloučeniny byly syntetizovány podle obecných způsobů uvedených výše:

Tabulka 1.

2-substituované-5-*tert*-butylfenylmočoviny

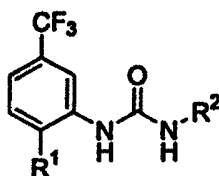


Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom.	Zdroj	Způsob syntézy
1	OMe		192- 194			389 (M+H) ⁺	FAB	B1d
2	OMe		201- 202			390 (M+H) ⁺	FAB	B2a
3	OMe		199- 200			390 (M+H) ⁺	FAB	B2a
4	OMe		110	0.07	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	408 (M+H) ⁺	FAB	B2b
5	OMe		207	0.56	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	448 (M+H) ⁺	FAB	B2a
6	OMe		180	0.56	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	421 (M+H) ⁺	FAB	B2a
7	OMe					438 (M+H) ⁺	FAB	B5
8	OMe					406 (M+H) ⁺	FAB	B5
9	OMe			0.54	50% EtOAc 50% hexan	392 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
10	OMe		132- 133	0.39	30% EtOAc 70% hexan	434 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	A14c, B5
11	OMe		121- 125			408 (M+H) ⁺	FAB	B5
12			134- 136			443 (M ⁺)	EI	A7, B1a

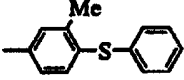
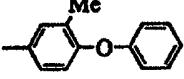
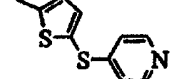
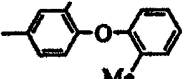
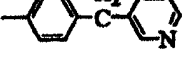
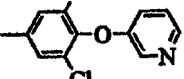
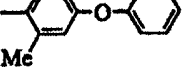
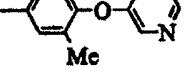
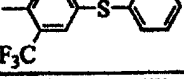
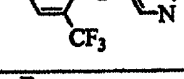
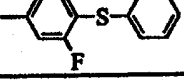
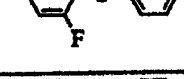
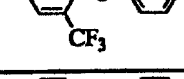
13			185-186					A7, B1a
14			145-147					A7, B1a
15	H	 HCl		0.77 (volný amin)	50% EtOAc 50% petrolether	378 (M+H)+	FAB	B1a
16	H	 Me				376 (M+H)+	FAB	B5
17	H					362 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
18	H			0.80	50% EtOAc 50% petrolether	405 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
19	H	 Me HCl	210	0.13 (volný amin)	30% EtOAc 70% petrolether	376 (M+H)+	FAB	B5
20	H			0.94	50% EtOAc 50% hexan	362 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
21	H	 Me		0.41	75% EtOAc 25% hexan	376 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
22	H	 Me OMe	114-117	0.38	30% EtOAc 70% hexan	404 (M+H)+	HPLC ES-MS	A14c,
23	H					346 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
24	H	 Me		0.14	50% EtOAc 50% hexan	376	HPLC ES-MS	B5
25			190-195	0.56	75% EtOAc 25% hexan	455 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
26		 Me	194-197	0.55	75% EtOAc 25% hexan	469 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5

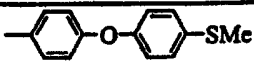
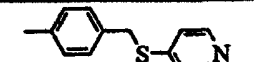
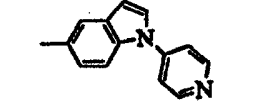
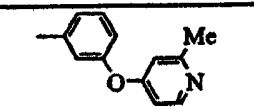
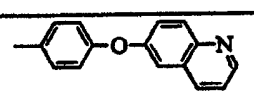
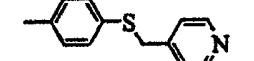
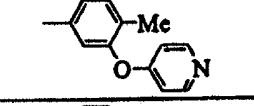
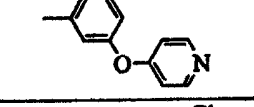
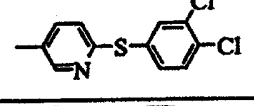
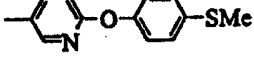
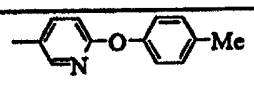
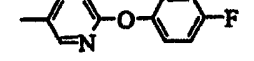
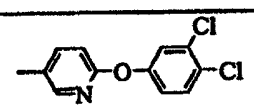
Tabulka 2

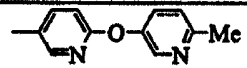
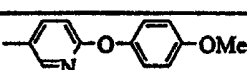
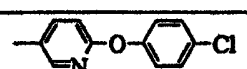
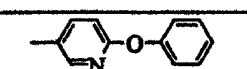
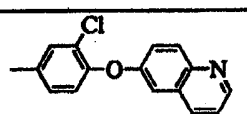
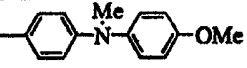
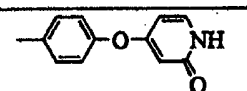
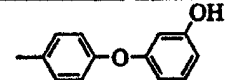
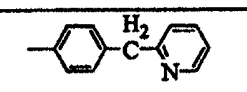
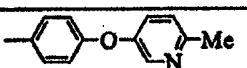
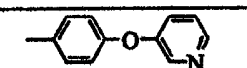
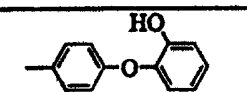
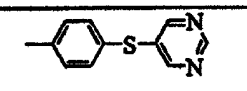
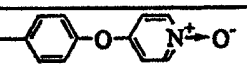
2-substituované-5-(trifluormethyl)fenylmočoviny



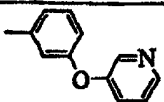
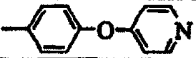
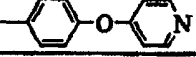
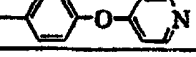
Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom.	Zdroj	Způsob syntézy
27	OMe		184-185			401 (M+H)+	FAB	B2a
28	OMe		231-233			361 (M+H)+	FAB	B1a
29	OMe		198			417 (M+H)+	FAB	B1e
30	OMe		206	0.58	5% acetone 95% CH2Cl2	437 (M+H)+	FAB	B2a
31	OMe		98-99	0.50	5% acetone 95% CH2Cl2			B2a
32	OMe		226	0.49	5% acetone 95% CH2Cl2	460 (M+H)+	FAB	B2a
33	OMe		190	0.65	5% acetone 95% CH2Cl2			B2a
34	OMe		194	0.76	5% acetone 95% CH2Cl2	464 (M+H)+	FAB	B2a
35	OMe		210-211	0.07	5% acetone 95% CH2Cl2	402 (M+H)+	FAB	B2a
36	OMe		202	0.09	5% acetone 95% CH2Cl2	420 (M+H)+	FAB	B2a
37	OMe		215	0.08	5% acetone 95% CH2Cl2	420 (M+H)+	FAB	B2a
38	OMe		206	0.05	5% acetone 95% CH2Cl2	404 (M+H)+	FAB	B2a

39	OMe		60-62	0.86	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	433 (M+H) ⁺	FAB	B1a
40	OMe		173- 176	0.83	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	417 (M+H) ⁺	FAB	B1a
41	OMe					426 (M+H) ⁺	FAB	B5
42	OMe		198- 200	0.75	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	431 (M+H) ⁺	FAB	B3b
43	OMe		169- 171	0.03	50% EtOAc 50% hexane	402 (M+H) ⁺	FAB	B5
44	OMe			0.18	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	456 (M+H) ⁺	FAB	B3b
45	OMe		161- 162	0.73	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	417 (M+H) ⁺	FAB	B3b
46	OMe			0.44	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	418 (M+H) ⁺	FAB	B3b
47	OMe					487 (M+H) ⁺	FAB	B3b
48	OMe			0.35	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	472 (M+H) ⁺	FAB	B3b
49	OMe			0.91	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	455 (M+H) ⁺	FAB	B3b
50	OMe			0.78	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	437 (M+H) ⁺	FAB	B3b
51	OMe			0.82	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	471 (M+H) ⁺	FAB	B3b
52	OMe		189- 190	0.76	5% acetone 95% CH ₂ Cl ₂	471 (M+H) ⁺	FAB	B3b

53	OMe		186-188	0.30	20% EtOAc 80% CH ₂ Cl ₂	449 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
54	OMe			0.53	100% EtOAc	434 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
55	OMe		223-224	0.22	5% MeOH 45% EtOAc 50% petrolether	427 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B1e
56	OMe		202-204	0.21	5% MeOH 45% EtOAc 50% petrolether	418 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
57	OMe		166	0.40	5% MeOH 95% CH ₂ Cl ₂	454 (M+H) ⁺	FAB	B5
58	OMe			0.67	50% EtOAc 50% petrolether	434 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
59	OMe		210-212	0.19	100% EtOAc	418 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
60	OMe		203-205	0.80	50% EtOAc 50% hexan	404 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
61	OMe		235-236	0.51	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂	488 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
62	OMe		205-207	0.59	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂	450 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
63	OMe		214-216	0.59	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂	418 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
64	OMe			0.56	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂	422 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
65	OMe		209-211	0.63	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂			B5

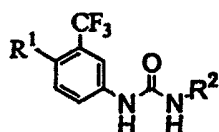
66	OMe		196-198	0.54	10% MeOH 90% CH ₂ Cl ₂	418 (M ⁺)	CI	B5
67	OMe		215-217	0.11	2% MeOH 98% CH ₂ Cl ₂	434 (M+H) ⁺	FAB	B5
68	OMe		226-228	0.13	2% MeOH 98% CH ₂ Cl ₂	438 (M+H) ⁺	FAB	B5
69	OMe		211-213	0.08	2% MeOH 98% CH ₂ Cl ₂	404 (M+H) ⁺	FAB	B5
70	OMe		216-217	0.53	100% EtOAc	488 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
71	OMe		147	0.20	30% EtOAc 70% hexan	446 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
72	OMe		215-220			420 (M+H) ⁺	FAB	B5
73	OMe			0.14	50% EtOAc 50% hexan	419 (M+H) ⁺	FAB	B5
74	OMe			0.07	50% EtOAc 50% hexan	402	FAB	B5
75	OMe			0.08	50% EtOAc 50% hexan	418	HPLC ES-MS	B5
76	OMe		165-169	0.05	50% EtOAc 50% hexan	404	FAB	B5
77	OMe			0.26	50% EtOAc 50% petrolether	419 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
78	OMe			0.20	50% EtOAc 50% petrolether	421 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
79	OMe		125-127	0.18	5% MeOH 95% CH ₂ Cl ₂	420 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5

31.07.00

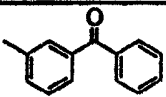
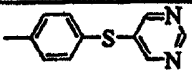
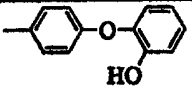
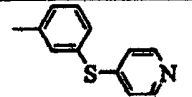
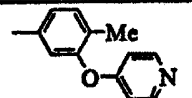
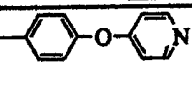
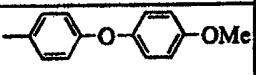
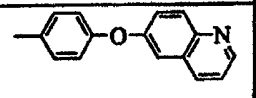
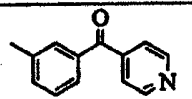
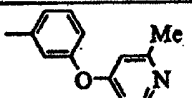
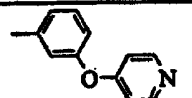
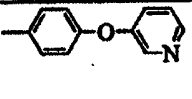
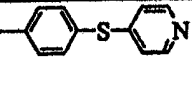
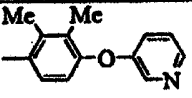
80	OMe		197-198					B5
81	H		142-143	0.30	100% EtOAc	374 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
82	Cl		149-152	0.48	100% EtOAc	408 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
83	F		185-186	0.28	100% EtOAc	392 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5

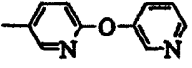
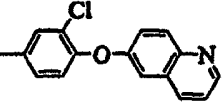
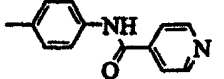
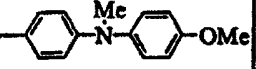
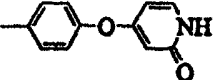
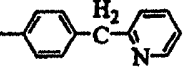
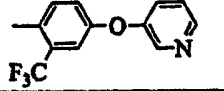
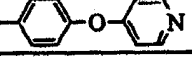
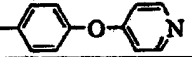
Tabulka 3

2-substituované-5-(trifluormethyl)fenylmočoviny



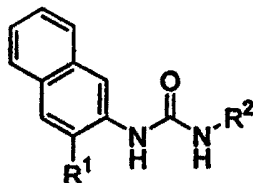
Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom.	Zdroj	Způsob syntézy
84	Cl		199- 201	0.66	20% MeOH / 80% CH2Cl2	423 (M+H)+	FAB	B5
85	Cl					430 (M+H)+	FAB	B5
86	Cl					422 (M+H)+	FAB	B5
87	Cl					454 (M+H)+	FAB	B5
88	Cl					423 (M+H)+	FAB	B5
89	Cl					422 (M+H)+	FAB	B5
90	Cl		168- 170	0.30	20% EtOAc / 80% CH2Cl2	453 (M+H)+	HPLC ES- MS	
91	Cl			0.38	100% EtOAc	422 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
92	Cl		209- 212	0.24	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% petrolether	431 (M+H)+	HPLC ES- MS	B1e
93	Cl			0.44	50% EtOAc / 50% petrolether	438 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
94	Cl			0.43	50% EtOAc / 50% petrolether	458 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
95	Cl			0.33	50% EtOAc / 50% petrolether	442 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5
96	Cl			0.56	50% EtOAc / 50% petrolether	440 (M+H)+	HPLC ES- MS	B5

97	Cl			0.51	50% EtOAc / 50% petrolether	419 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
98	Cl			0.24	50% EtOAc / 50% petrolether	425 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
99	Cl			0.35	50% EtOAc / 50% petrolether	423 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
100	Cl		169-171	0.14	100% EtOAc	424 (M+H)+	FAB	B5
101	Cl		179-180	0.26	100% EtOAc	422 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
102	Cl		181-183	0.22	5% MeOH / 95% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
103	Cl		142-144	0.27	70% EtOAc / 30% hexan	437 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
104	Cl		118-120	0.17	5% MeOH / 95% CH2Cl2	458 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
105	Cl			0.21	30% EtOAc / 70% petrolether	420 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
106	Cl		172-173	0.17	10% MeOH / 90% CH2Cl2	422 (M+H)+	FAB	B5
107	Cl		184-185	0.11	10% MeOH / 90% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
108	Cl		126-128	0.70	20% MeOH / 80% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B5
109	Cl			0.54	50% EtOAc / 50% hexan	424 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5
110	Cl			0.11	50% EtOAc / 50% hexan	436 (M+H)+	HPLC ES-MS	B5

111	Cl		191-193	0.17	5% MeOH / 95% CH ₂ Cl ₂			B5
112	Cl		207-209	0.43	100% EtOAc	492 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
113	Cl			0.28	100% EtOAc	435 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5
114	Cl		163-166	0.58	40% EtOAc / 60% hexan	450 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	A14c, B5
115	Cl		205-207	0.69	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	424 (M+H) ⁺	FAB	B5
116	Cl			0.06	50% EtOAc / 50% hexan	406	FAB	B5
117	Cl					476 (M+H) ⁺	FAB	B5
118	Br		115-117	0.28	100% EtOAc	452 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	
119	F		171-172	0.31	100% EtOAc	392 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	

Tabulka 4

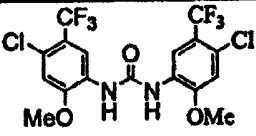
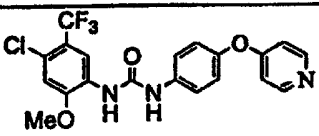
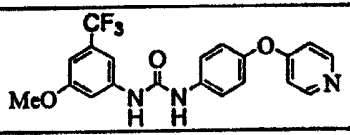
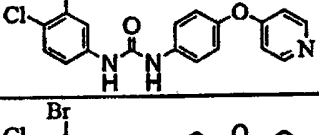
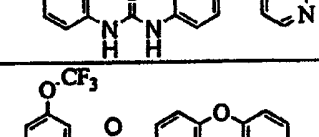
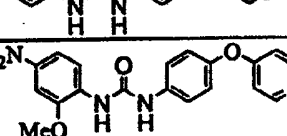
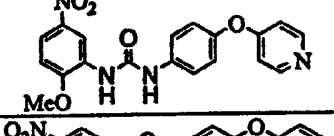
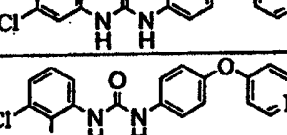
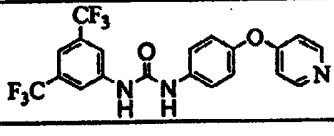
3-substituované-2-naftylmočoviny

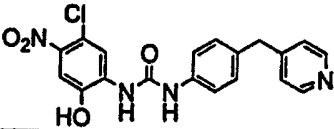
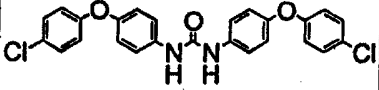
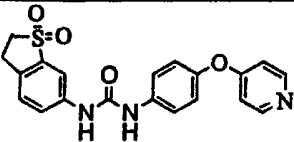


Číslo	R¹	R²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom.	Zdroj	Způsob syntézy
120	OMe		238-239	0.25	25% EtOAc 75% hexan	402 (M+H)⁺	FAB	B4
121	OMe		199-200	0.20	25% EtOAc 75% hexan	384 (M+H)⁺	FAB	B4
122	OMe		209-211	0.40	25% EtOAc 75% hexan	414 (M)⁺	EI	B4
123	OMe					401 (M+H)⁺	FAB	B5
124	OMe			0.05	50% EtOAc 50% hexan	384 (M+H)⁺	FAB	B5
125	OMe			0.86	50% EtOAc 50% petrolether	415 (M+H)⁺	HPLC ES-MS	B5
126	OMe			0.76	50% EtOAc 50% petrolether	402 (M+H)⁺	HPLC ES-MS	B5
127	OMe			0.39	50% EtOAc 50% hexan	386 (M+H)⁺	HPLC ES-MS	B5
128	OMe			0.30	75% EtOAc 25% hexan	400 (M+H)⁺	HPLC ES-MS	B5
129	OMe		130	0.28	30% EtOAc 70% hexan	428 (M+H)⁺	HPLC ES-MS	B5
130	OMe			0.14	50% EtOAc 50% hexan	400 (M+H)⁺	FAB	B5

Tabulka 5

Další sloučeniny močoviny

Číslo	Močovina	Teplota tání (°C)	TLC R_f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom.	Zdroj	Způsob syntézy
131			0.57	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% petrolether	477 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
132			0.21	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% petrolether	438 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
133			0.34	100% EtOAc	404 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
134			0.11	100% EtOAc	374 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
135			0.26	100% EtOAc	418 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
136			0.33	100% EtOAc	390 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
137			0.26	100% EtOAc	381 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
138			0.13	100% EtOAc	381 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
139			0.42	100% EtOAc	385 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
140			0.43	100% EtOAc	370 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble
141			0.21	30% EtOAc / 70% petrolether	420 (M+H)+	HPLC ES-MS	Ble

142			0.40	50% acetone / 50% CH ₂ Cl ₂	399 (M+H) ⁺	FAB	B5
143		224	0.87	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	465 (M+H) ⁺	FAB	B6
144			0.10	50% EtOAc/ petrolether	394 (M+H) ⁺	HPLC ES-MS	B5

Biologické testy

Stanovení rafkinasy *in vitro*

Při *in vitro* stanovení rafkinasy se raf inkubovala MEK ve 20 mM Tris-HCl, pH 8,2 obsahujícím 2 mM 2-merkapt ethanolu a 100 mM NaCl. Tento roztok proteinu (20 μ l) se smíchal s vodou (5 μ l) nebo se sloučeninami zředěnými destilovanou vodou z 10 mM matečného roztoku sloučenin rozpouštěných v DMSO. Reakce kinasy se iniciovala přidáním 25 μ l [γ -³³P]ATP (1000 – 3000 dpm/pmol) v 80 mM Tris-HCl, pH 7,5, 120 mM NaCl, 1,6 mM DTT, 16 mM MgCl₂. Reakční směsi se inkubovaly při teplotě 32°C, obvykle po dobu 22 minut. Inkorporace ³³P do proteinu se stanovila zachytáváním reakce na fosfocelulosové chomáče, vymytím volných sedimentů 1% roztokem kyseliny orthofosforečné a kvantitativním vyjádřením fosforylace pomocí scintilačního měření tekutiny. Pro vyšší výkonnost třídění se použil 10 μ M ATP a 0,4 μ M MEK. V některých experimentech byla reakce kinasy zastavena přidáním rovnoměrného množství Laemmliho pufru vzorku. Vzorky se vařily 3 minuty a proteiny byly rozlišeny elektroforézou v 7,5% Laemmliho gelu. Gel byl fixován, sušen a exponován na zobrazovací desku (Fuji). Fosforylace se analyzovala použitím systému zobrazovacího analyzátoru Fujix Bio.

Všechny sloučeniny uvedené v příkladech vykazovaly hodnotu IC₅₀ mezi 1 nM a 10 μ M.

Celulární stanovení

Pro stanovení růstu *in vitro*, buněčné linie lidského nádoru, včetně, ale není to limitováno, HCT116 a DLD-1, obsahující mutované K-ras geny bylo používáno standardního stanovení proliferace pro adhezi závislého růstu na plast nebo adhezi nezávislého růstu v měkkém agaru. Buněčné linie lidského nádoru byly obdrženy z ATCC (Rockville MD) a udržovány v RPMI pomocí 10% ohřevem inaktivovaného fetálního hovězího séra a 200 mM glutaminu. Medium buněčné kultury a aditiva byla obdržena z Gibco/BRL (Gaithersburg, MD) s výjimkou fetálního hovězího séra (JRH Biosciences, Lenexa, KS). Při stanovení standardní proliferace pro adhezi závislého růstu bylo 3×10^3 buněk naočkováno do 96 kultivačních misek se zdrojem tkáně a nechalo se v inkubátoru při teplotě 37 °C o 5% CO₂ pevně připojovat po celou noc. Sloučeniny se titrovaly v mediu posloupným zředěním a přidaly do 96 zkumavek s buněčnými kulturami. Buňky se nechaly růst 5 dnů typicky s plněním nové sloučeniny obsahující medium v třetím dnu. Proliferace se monitorovala měřením metabolické aktivity standardním kolorimetrickým stanovením XTT (Boehringer Mannheim) měřeným standardním snímačem plátu ELISA při OD 490/560 nebo měřením inkorporace ³H-thymidinu na DNA následované 8 hodinovou kultivací s 1 μCi ³H-thymidinu, odběrem buněk na chomáče skelného vlákna použitím buněčného sběrače a měřením inkorporace ³H-thymidinu scintilačním měřením tekutiny.

Pro adhezi nezávislého buněčného růstu byly buňky potaženy v množství 1×10^3 až 3×10^3 na 0,4% Seaplaque agarózu v dokonalém mediu RPMI, překrytím spodní vrstvy obsahující pouze 0,64% agaru v dokonalém mediu RPMI ve 24 kultivačních miskách se zdrojem tkáně. Dokonalé medium plus postupná řada zředění se přidala do zkumavek a inkubovala při teplotě 37 °C v inkubátoru o 5% CO₂ po dobu 10 – 14 dnů s opakovaným dávkováním čerstvého média obsahujícího sloučeninu v 3 – 4 denních intervalech. Vytváření kolonie se monitorovalo a celková buněčná hmota, průměrná velikost kolonie a počet kolonií se kvantifikovaly použitím technologie zachycení zobrazení a softwaru analýzy zobrazení (Image Pro Plus, media Cybernetics).

Stanovení *in vivo*

In vivo stanovení inhibičního účinku sloučenin na nádory (např. pevné karcinomy) zprostředkované rafkinasou mohou být prováděny následovně:

CDI nu/nu myši (6 – 8 týdnů staré) jsou subkutánně injektovány do kůže v množství 1×10^6 buněk s lidskou buněčnou linií adenokarcinomu tlustého střeva. Myším byla podávána dávka intraperitoneálně, intravenózně nebo peritoneálně v 10, 30, 100 nebo 300 mg/kg se začátkem podávání přibližně v 10 den, kdy velikost nádoru je v rozmezí 50 – 100 mg. Zvířatům byla podávána dávka po 14 po sobě jdoucích dnů jednou denně; velikost nádoru se monitorovala pomocí hmatadla 2 x denně.

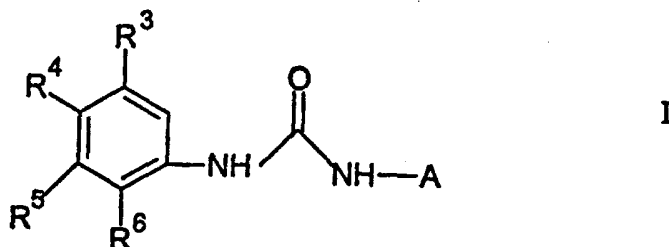
Inhibiční účinek sloučenin na rafkinasu, a proto také na nádory (např. pevné karcinomy) zprostředkované rafkinasou, může být dále demonstrován *in vivo* technikami Monia *et al.* (Nat. Med. 1996, 2, 668 – 75).

Předchozí příklady mohou být připraveny s podobným úspěchem nahrazením obecně nebo specificky popsáných reaktantů a/nebo provozních podmínek tohoto vynálezu, které se používaly v předchozích příkladech.

Z následujících popisů jsou odborné veřejnosti jasné podstatné znaky tohoto vynálezu a bez odchýlení se od jeho podstaty a rozsahu, mohou být provedeny různé změny a modifikace vynálezu k jeho přizpůsobení se použití a podmínkám.

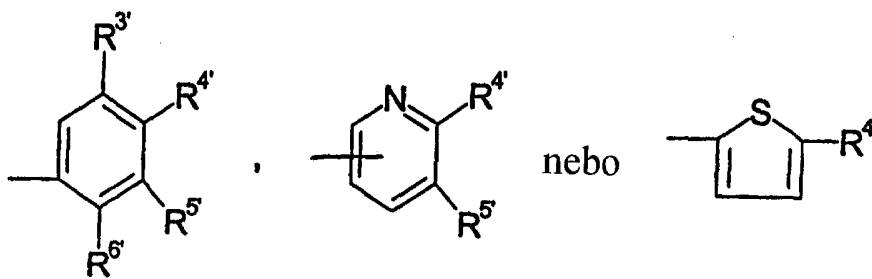
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I:



kde

A je



substituenty R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou každý nezávisle H, halogen, NO_2 , C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl,

C_{1-10} -alkoxy skupina popřípadě

substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu,

C_{6-12} -aryl popřípadě substitovaný C_{1-10} -alkylem nebo

C_{1-10} -alkoxy skupinou nebo C_{5-12} -hetaryl popřípadě

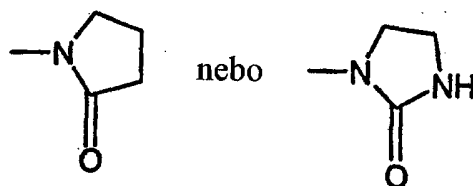
substituovaný C_{1-10} -alkylem nebo C_{1-10} -alkoxy skupinou,

a jeden ze substituentů $R^3 - R^6$ může být $-\text{X}-\text{Y}$;

nebo dva přilehlé substituenty $R^3 - R^6$ mohou být spojeny dohromady a být arylový nebo hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem; C_{6-12} -aralkylem, C_{6-12} -alkarylem, halogenem; NR^1R^1 ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{COOR}^1$; $-\text{NHCOR}^1$; $-\text{CN}$; $-\text{CONR}^1\text{R}^1$; $-\text{SO}_2\text{R}^2$; $-\text{SOR}^2$; $-\text{SR}^2$; ve kterých substituent R^1 je H nebo C_{1-10} -alkyl a substituent R^2 je C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen s $-\text{S}(\text{O})_2-$ popřípadě integrovanou v arylovém nebo hetarylovém kruhu;

substituenty $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ a $\text{R}^{6'}$ jsou nezávisle H, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl popřípadě substituovaný

halogenem až na perhalogenalkyl,



C_1 - C_{10} alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu nebo $-X-Y$ a buď jeden ze substituentů $R^{4'}$, $R^{5'}$ nebo $R^{6'}$ je $-X-Y$ anebo dva přilehlé substituenty $R^{4'}$, $R^{5'}$ nebo $R^{6'}$ spojeny dohromady jsou hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaných C_{1-10} alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem nebo C_{6-12} -aralkylem;

substituent $R^{6'}$ je dodatečně $-NHCOR^1$, $-NR^1COR^1$ nebo NO_2 ;

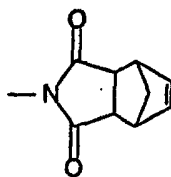
substituent $R^{1'}$ je C_{1-10} alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen;

substituent $R^{3'}$ je H, halogen, C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl, C_1 - C_{10} alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu;

X je $-CH_2-$, $-S-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2-S-$, $-S-CH_2-$, $-C(O)-$ nebo $-O-$; a

X je dodatečně jednoduchá vazba, kde Y je pyridyl; a

Y je fenyl, pyridyl, naftyl, pyridon, pyrazin, pyrimidin, benzodioxan, benzopyridin nebo benzothiazol, každý popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, halogenem, OH, $-SCH_3$, NO_2 nebo kde Y je fenyl



nebo její farmaceuticky přijatelné soli,

s výhradou spočívající v tom, že pokud X je $-O-$ nebo $-S-$, substituenty $R^{3'}$ a $R^{6'}$ jsou H, a Y je fenyl nesubstituovaný OH, pak substituent R^6 je alkoxy skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1 mající pK_a větší než 10.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde

substituent R^3 je halogen nebo C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl;

substituent R^4 je H, halogen nebo NO_2 ;

substituent R^5 je H, halogen nebo C_{1-10} -alkyl;

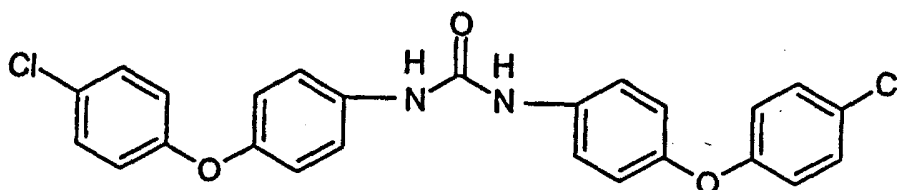
substituent R^6 je H, C_{1-10} -alkoxy skupina, thiofen, pyrol nebo methylem substituovaný pyrol,

substituent $R^{3'}$ je H, halogen, CH_3 nebo CF_3 a

substituent $R^{6'}$ je H, halogen, CH_3 , CF_3 nebo $-OCH_3$.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde
 substituent R^3 je C_{4-10} -alkyl, Cl, F nebo CF_3 ;
 substituent R^4 je H, Cl, F nebo NO_2 ;
 substituent R^5 je H, Cl, F nebo C_{4-10} -alkyl; a
 substituent R^6 je H nebo OCH_3 .

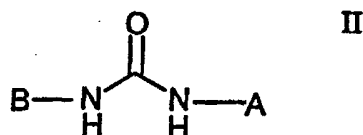
5. Sloučenina podle nároku 4, kde substituent R^3 nebo R^5 je *t*-butyl.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde X je $-CH_2$, $-N(CH_3)-$ nebo $-NHC(O)-$.
7. Sloučenina podle nároku 6, kde Y je fenyl nebo pyridyl.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde X je $-O-$.
9. Sloučenina podle nároku 8, kde Y je fenyl, pyridyl, pyridon nebo benzothiazol.
10. Sloučenina podle nároku 1, kde X je $-S-$.
11. Sloučenina podle nároku 10, kde Y je fenyl nebo pyridyl.
12. Sloučenina vzorce



13. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a fyziologicky přijatelný nosič.

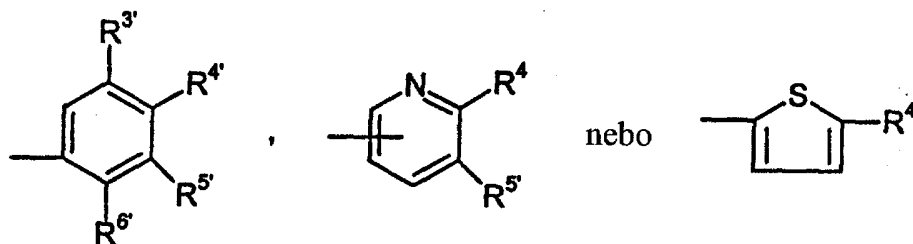
14. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 12 a fyziologicky přijatelný nosič.

15. Způsob ošetření rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinasou, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce II:



kde

A je



B je substituováno nebo nesubstituováno až na tricyklický aryl nebo heteroarylovou část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 6-člennou aromatickou strukturou obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku nebo síry, kde pokud B je substituováno, pak je substituováno jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu až na perhalogen a W_n, kde index n je 0 – 3 a každé W je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z –CN, –CO₂R⁷, –C(O)NR⁷R⁷, –C(O)R⁷, –NO₂, –OR⁷, –SR⁷, –NR⁷R⁷, –NR⁷C(O)OR⁷, –NR⁷C(O)R⁷, C₁₋₁₀-alkylu, C₂-C₁₀alkenylu, C₁-C₁₀alkoxy skupiny, C₃-C₁₀cykloalkylu, C₆-C₁₄arylu, C₇-C₂₄alkarylu, C₃-C₁₃heteroarylu, C₄-C₂₃alkheteroarylu, substituovaného C₁-C₁₀alkylu, substituovaného C₃-C₁₀cykloalkylu, substituovaného C₂-C₁₀alkenylu, substituované C₁-C₁₀alkoxy skupiny, substituovaného C₄-C₂₃alkheteroarylu a Q-Ar;

kde pokud W je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ a halogenem až na perhalogen;

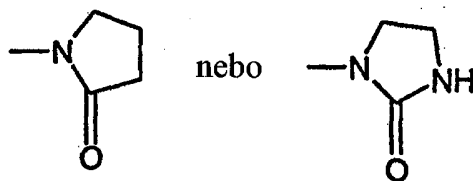
kde každé R^7 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z H, C_2 - C_{10} alkenylu, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} hetarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, až na perhalogensubstituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až na perhalogensubstituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, až na perhalogensubstituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až na perhalogensubstituovaného C_6 - C_{14} arylu a až na perhalogensubstituovaného C_3 - C_{13} hetarylu,

kde Q je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7-$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$,

index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogen a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde dolní index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} hetarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu a substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu; kde jeden nebo více substituentů Z je vybrán ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ a $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$,

substituenty $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ a $\text{R}^{6'}$ jsou každý nezávisle H, halogen, C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substitovaný halogenem na perhalogenalkyl,



C_1 - C_{10} alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu nebo $-\text{X}-\text{Y}$ a buď jeden ze substituentů $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$ nebo $\text{R}^{6'}$ je $-\text{X}-\text{Y}$ anebo dva

přilehlé substituenty R^4 , R^5 nebo R^6 spojeny dohromady jsou hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaných C_{1-10} alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem, C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem nebo C_{6-12} -aralkylem;

substituent R^6 je dodatečně $-NHCOR^1$, $-NR^1COR^1$ nebo NO_2 ;

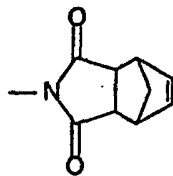
substituent R^1 je C_{1-10} alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen;

substituent R^3 je nezávisle H, halogen, C_1-C_{10} alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl, C_1-C_{10} alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu;

X je $-CH_2-$, $-S-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2-S-$, $-C(O)-$ nebo $-O-$;

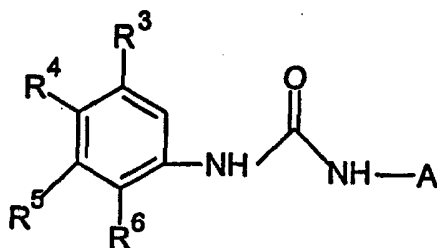
X je dodatečně jednoduchá vazba, kde Y je pyridyl; a

Y je fenyl, pyridyl, naftyl, pyridon, pyrazin, pyrimidin, benzodioxan, benzopyridin nebo benzothiazol, každý popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, halogenem, OH, $-SCH_3$ nebo NO_2 nebo kde Y je fenyl



nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

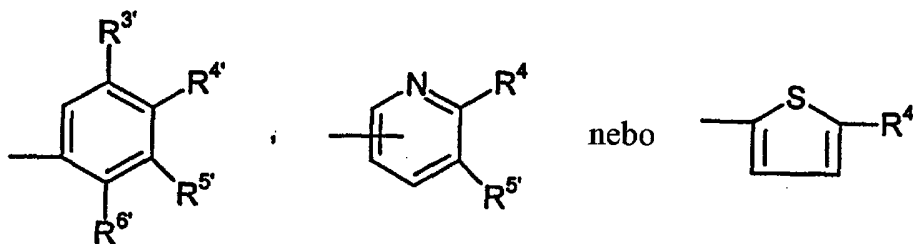
16. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím, že zahrnuje aplikaci sloučeniny vzorce IIa:**



IIa

kde

A je



substituenty R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou každý nezávisle H, halogen, NO_2 , C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl nebo C_{1-10} -alkoxy skupina popřípadě substituovaná halogenem až na perhalogenalkoxy skupinu, C_{6-12} aryl popřípadě substituovaný C_{1-10} alkylem nebo C_{1-10} alkoxy skupinou nebo C_{5-12} hetarylem popřípadě substituovaný C_{1-10} alkylem nebo C_{1-10} alkoxy skupinou a jeden ze substituentů $R^3 - R^6$ může být $-X-Y$; nebou dva přilehlé substituenty $R^3 - R^6$ mohou být spojeny dohromady a být arylový nebo hetarylový kruh mající 5 – 12 atomů popřípadě substituovaný C_{1-10} -alkylem, C_{1-10} -alkoxy skupinou, C_{3-10} -cykloalkylem, C_{2-10} -alkenylem, C_{1-10} -alkanylem; C_{6-12} -arylem, C_{5-12} -hetarylem, C_{6-12} -alkylem, halogenem; $-\text{NR}^1\text{R}^1$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{COOR}^1$; $-\text{NHCOR}^1$; $-\text{CN}$; $-\text{CONR}^1\text{R}^1$; $-\text{SO}_2\text{R}^2$; $-\text{SOR}^2$; $-\text{SR}^2$; ve kterých substituent R^1 je H nebo C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen a substituent R^2 je C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogen s $-\text{SO}_2-$ popřípadě integrovanou v arylovém nebo hetarylovém kruhu a substituenty $\text{R}^3 - \text{R}^6$ jsou definovány v nároku 15 výše.

17. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím, že**

substituent R^3 je halogen nebo C_{1-10} -alkyl popřípadě substituovaný halogenem až na perhalogenalkyl;

substituent R^4 je H, halogen nebo NO_2 ;

substituent R^5 je H, halogen nebo C_{1-10} -alkyl;

substituent R^6 je H [nebo] C_{1-10} -alkoxy, thiofen, pyrol nebo methylem substituovaný pyrol

substituent $\text{R}^{3'}$ je H, halogen, CH_3 nebo CF_3 a

substituent $\text{R}^{6'}$ je H, halogen, CH_3 , CF_3 nebo OCH_3 .

18. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** X je $-\text{CH}_2-$, [nebo] $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{NHC(O)}-$ a Y je fenyl nebo pyridyl.

19. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím že** X je -O- a Y je fenyl, pyridon, pyrimidin, pyridyl nebo benzothiazol.