

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.03.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.03.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/280411**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č: 4/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/010038**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/079122**

(21) Číslo dokumentu:

**2003-2639**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :  
**C 07 C 311/47**  
**C 07 C 311/43**

(71) Přihlašovatel:

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,**  
Philadelphia, PA, US

(72) Původce:

Palovich Michael R., Collegeville, PA, US  
Widdowson Katherine L., King of Prussia, PA, US

(74) Zástupce:

Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,  
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby přípravy sloučenin obsahujících fenol**

(57) Anotace:

Jsou popsány způsoby přípravy sloučenin obsahujících fenol.

CZ 2003 - 2639 A3

## Způsoby přípravy sloučenin obsahujících fenol

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobů umístění sulfonové nebo sulfonamidové skupiny do ortho polohy fenolu léčivých substancí, s cílem zvýšit metabolickou stabilitu a poločas života sloučeniny, za udržení kyselosti fenolu.

### Dosavadní stav techniky

Fenoly jsou často uváděny jako důležité farmakofory pro řadu cílových receptorů, jako je interleukin-8, opioid, dopamin, serotonin, COX1, COX2, adrenergní a estrogenové receptory. Často se také nacházejí v řadě enzymových inhibitorů, jako je balaktamáza a topoizomeráza. Nicméně, užitečnost léčiv obsahujících fenoly je často omezena krátkým poločasem života těchto sloučenin v důsledku konjugativního metabolismu přes glukuronidaci a/nebo sulfataci fenolu (viz Mulder, G.J. a Meerman, J.H. Conjugative Reactions of drug Transformation, vydal A. Aito (Amsterdam: Elsevier-North Holland), str. 389-397, 1978, také viz Silverman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, str. 327-333, 1992). Například morfin, který obsahuje fenol má krátký poločas života a vysokou klearanci při prvním průchodu, což jej omezuje při intravenózním podání. Hlavní postupy metabolismu léčiv obsahujících fenol, jako je morfin, acetaminofen a albuterol je glukuronidace nebo sulfatace fenolu (PDR).

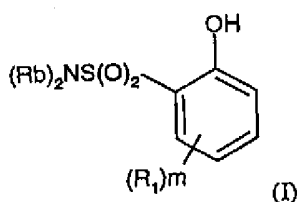
Existují studie, které porovnávají rychlost glukuronidace a sulfatace fenolu in vivo a in vitro u různě substituovaných fenolů (E. Holmes, Xenobiotica, 1995, 25(12), 1269-1281 a A. Timellini, Xenobiotica, 1991, 21(2), 171-177). Nicméně, tyto studie nezmiňují ani sulfonamidy, ani sulfony a nevysvětlují,

proč by takové funkční skupiny mohly být účinné při blokování glukuronidace. Data uváděná v článku napsaném A. Temellinim o strukturní aktivitě vztahu lidské jaterní sulfotransferázy a glukuronidázy ukazují, že extrémně velké substituenty v ortho poloze fenylu, jako je *tert*-butyl inhibují glukuronidaci, ale skupiny, které odebírají elektrony, jako je nitroskupina, zvyšují rychlost glukuronidace. Tato skutečnost vede k předpokladu, že objemné alkylové substituenty, jako je *tert*-butyl budou účinné při snížení glukuronidačních rychlostí, ale sulfonamidy nebo sulfony nebudou účinné, jelikož tyto skupiny odebírají elektrony ve větší míře.

### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobů zavedení sulfonové nebo sulfonamidové skupiny do ortho polohy fenolu léčivých substancích, s cílem zvýšit metabolickou stabilitu a poločas života sloučeniny, za udržení kyselosti fenolu.

Sloučeniny obecného vzorce I užitečné podle předkládaného vynálezu jsou představovány vzorcem:

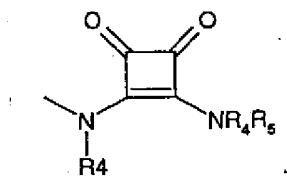


kde

$R_b$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $NR_6R_7$ , OH,  $OR_a$ ,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-4}$  alkenyl, cykloalkyl, cykloalkyl  $C_{1-5}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl  $C_{2-4}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl a heterocyklyl  $C_{2-4}$  alkenyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl,

aminoskupina, mono nebo di- $C_{1-4}$  alkyl substituovaný amin,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $NR_aC(O)OR_a$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ , hydroxyskupina,  $NR_9C(O)R_a$ ,  $S(O)_mR_a$ ,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $S(O)_2NR_6R_7$  a  $NHS(O)_2R_a$ ; nebo dva substituenty  $R_b$  mohou spolu tvořit 3-10 členný kruh, případně substituovaný a obsahující vedle uhlíku nezávisle 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří  $NR_a$ , O, S, SO a  $SO_2$ , přičemž substituenty mohou být případně nenasycené;

$R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $C_{1-10}$  alkyl, halogensubstituovaný  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{1-10}$  alkoxyskupina, halogensubstituovaná  $C_{1-10}$  alkoxyskupina, azid,  $S(O)_tR_4$ ,  $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxyskupina, hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-10}$  alkenyl, aryloxyskupina, aryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heterocyklyl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $NR_4C(O)NR_4R_5$ ,  $NR_4C(S)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  $S(O)_3R_8$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , a



nebo dvě skupiny  $R_1$  mohou spolu tvořit  $O-(CH_2)_sO$  nebo 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh, kde alkylová, arylová, arylalkylová, heteroarylová nebo heterocyklická skupina může být případně substituovaná;

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný

heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl; nebo  $R_4$  a  $R_5$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 5 až 7 členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku a síry;

$R_6$  a  $R_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl a alkyl  $C_{1-4}$  heteroalkyl; nebo  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří 5 až 7-členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku nebo síry a kde kruh je případně substituován;

$R_8$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl,  $COOR_8$  a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, přičemž všechny tyto části mohou být případně substituované;

$R_9$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_9$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{10}$  je  $C_{1-10}$  alkyl  $C(O)_2R_9$ ;

$R_{11}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný heterocyklyl, případně substituovaný heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{13}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl, a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl;

$m$  je celé číslo mající hodnotu 0 až 4;

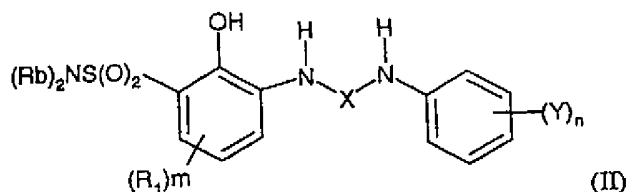
$m'$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2;

$q$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 až 10;

$s$  je celé číslo mající hodnotu 1 až 3; a

$t$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2.

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce II



kde

$R_b$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $NR_6R_7$ , OH,  $OR_a$ ,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-4}$  alkenyl, cykloalkyl, cykloalkyl  $C_{1-5}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl  $C_{2-4}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl a heterocyklyl  $C_{2-4}$  alkenyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl, aminoskupina, mono nebo di- $C_{1-4}$  alkyl substituovaný amin,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $NR_aC(O)OR_a$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ , hydroxyskupina,  $NR_9C(O)R_a$ ,  $S(O)_m \cdot R_a$ ,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $S(O)_2NR_6R_7$  a  $NHS(O)_2R_a$ ; nebo dva substituenty  $R_b$  mohou spolu tvořit 3-10 členný kruh, případně substituovaný a obsahující vedle uhlíku nezávisle 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří  $NR_a$ , O, S, SO a  $SO_2$ , přičemž substituenty mohou být případně nenasycené;

$R_a$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl,  $COOR_a$  a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, přičemž všechny tyto části mohou být případně substituované;

$m$  je celé číslo mající hodnotu 0 až 3;

$m'$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2;

$n$  je celé číslo mající hodnotu 0 až 5;

$q$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 až 10;

$s$  je celé číslo mající hodnotu 1 až 3; a

$t$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2.

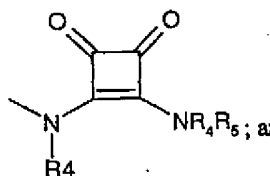
$R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $C_{1-10}$  alkyl, halogensubstituovaný  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{1-10}$  alkoxykupina, halogensubstituovaná  $C_{1-10}$  alkoxykupina, azid,  $S(O)_tR_4$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$ , hydroxykupina, hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-10}$  alkenyl, aryloxyskupina, aryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heterocyklyl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  $S(O)_3R_8$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$ , a

nebo dvě skupiny  $R_1$  mohou spolu tvořit  $O-(CH_2)_sO$  nebo 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh, kde alkylová, arylová, arylalkylová, heteroarylová nebo heterocyklická skupina může být případně substituovaná;

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl; nebo  $R_4$  a  $R_5$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 5 až 7 členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku a síry;

$R_6$  a  $R_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl a alkyl  $C_{1-4}$  heteroalkyl; nebo  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří 5 až 7-členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku nebo síry a kde kruh je případně substituován;

Y se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina, halogensubstituovaný C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>2-10</sub> alkenyl, C<sub>1-10</sub> alkoxykupina, halogensubstituovaná C<sub>1-10</sub> alkoxykupina, azid, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>t</sub>R<sub>a</sub>, C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>a</sub>, hydroxykupina, hydroxy substituovaný C<sub>1-4</sub> alkyl, aryl, aryl C<sub>1-4</sub> alkyl, aryloxyskupina, aryl C<sub>1-4</sub> alkyloxyskupina, aryl C<sub>2-10</sub> alkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyloxyskupina, heteroaryl C<sub>2-10</sub> alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyl, heterocyklyl C<sub>2-10</sub> alkenyl, C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>10</sub>, S(O)<sub>3</sub>R<sub>8</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sub>11</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)R<sub>11</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>C(O)OR<sub>11</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)OR<sub>11</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>OC(O)R<sub>11</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>11</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>C(NR<sub>4</sub>)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> a (CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>C(NR<sub>5</sub>)R<sub>11</sub>; nebo dvě skupiny Y mohou spolu tvořit O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O nebo 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh, kde alkylová, arylová, arylalkylová, heteroarylová, heteroarylalkylová, heterocyklylová, heterocyklylalkylová skupina může být případně substituovaná; R<sub>8</sub> je vodík nebo C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>9</sub> je vodík nebo C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>10</sub> je C<sub>1-10</sub> alkyl C(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>; R<sub>11</sub> se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný C<sub>1-4</sub> alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl C<sub>1-4</sub> alkyl, případně substituovaný heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyl, případně substituovaný heterocyklyl, a případně substituovaný heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>13</sub> se vybere ze skupiny, kterou tvoří C<sub>1-4</sub> alkyl, aryl, aryl C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyl; a



X je C=O;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Jako ilustrativní sloučeniny obecného vzorce I a II se, nikoliv však s omezením, uvádějí:

N-(2-Hydroxyl-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)-močovina;

N-(2-Hydroxyl-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

N-2-(Hydroxy-3-(N'',N''-dimethyl)aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

N-2-(Hydroxy-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina;

N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina;

N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

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

1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-močovina;

1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-propylfenyl)močovina;

1-(2-Bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylbutyl)fenyl]-močovina;

1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-izobutylfenyl)močovina;

1-(3-Brom-4-kyan-2-hydroxyfenyl)-3-(2-bromfenyl)močovina;

1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

{6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxyfenyl}-methansulfonamid;

3-[3-(2-Bromfenyl)ureido]-6-chlor-2-hydroxybenzamid;

- 6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxy-N-fenylbenzamid;
- 1-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-morfolin-4-ylmethanoyl)fenyl]-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- 6-Chlor-3-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzensulfonamid;
- 3-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzonitril;
- 3-(3-Fluor-2-hydroxyfenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion;
- 4-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-3-hydroxybenzonitril; a
- 3-(2-hydroxy-4-nitrofenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion.

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají poločas života 2 hodiny nebo vyšší, výhodněji 5 hodin nebo vyšší, ještě výhodněji 10 hodin nebo vyšší. Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují hodnotou klearance  $Cl_{int}$  jedna nebo nižší, výhodněji 0,8 nebo nižší, ještě výhodněji 0,6 nebo nižší. Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu udržují aciditu fenolové části, vykazující  $pK_a$  8,5 nebo nižší, výhodněji  $pK_a$  8,0 nebo nižší, ještě výhodněji 7,0 nebo nižší.

#### Experimentální výsledky

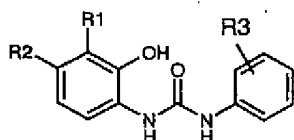
Na rozdíl od zjištění Temelliniho, podle předkládaného vynálezu zavedení sulfonamidové nebo sulfoxidové skupiny do ortho polohy fenolu snižuje rychlost konjugace fenolu a proto zvyšuje poločas života sloučenin in vivo. Jiné skupiny jsou méně účinné při blokování glukuronidace fenolu. Například bylo zjištěno, že řada inhibitorů IL-8, obsahující sulfonamidové nebo sulfonové skupiny v ortho poloze k fenolové skupině snižuje klearanci, když jsou inkubovány s UDPGA

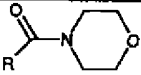
(uridiniumdifosfát glukuronové kyseliny) v jaterních mikrosomech, ve srovnání s odpovídajícími amidy, sulfoxidy a alkylsubstituovanými sloučeninami (viz tabulku 1 a 2).

Standardní postup pro tyto pokusy je následující: inkubace se provede v celkovém objemu 1,0 ml ve vyhřívaném bloku při teplotě přibližně 37 °C. Každá inkubace obsahuje přibližně 0,5 mg/ml mikrosomálního proteinu a 0,5 μM sloučeniny. Inkubace se provádějí s 50 mM puforem fosforečnanu draselného (pH 7,4) a po 5 minutové preinkubaci při 37 °C se iniciují přidáním kofaktoru (UDPGA, 4 mM). Alikvoty se odstraňují každé tři minuty a zalijí se dvěma objemy ACN/EtOH/kyselina octová (80:20:1), obsahující vhodný vnitřní standard. Vzorky se ukládají zmrazené (cca -70 °C) dokud se neprovede analýza na kvantifikaci mateřské sloučeniny použitím metod LC/MS. Rychlost zmizení každé sloučeniny se stanoví z relativní koncentrace vůči času vynesemím do vhodných exponenciálních rozpadových rovnic.  $CL_{int}$  (ml/min/g jater) se vypočítají za použití standardních součinitelů velikosti.

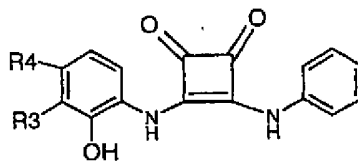
Data uvedená v tabulce 1 ukazují, že difenylmočoviny, obsahující sulfonamidovou nebo sulfonovou skupinu v poloze ortho k fenolové skupině (vstup 1 až 9) výrazně snižují klearanci (< 0,6 ml/min/g) než sloučeniny obsahující alkylové skupiny (vstupy 10-13 a 16), halogeny (vstup 14) a sulfoxidy (vstup 15) nebo amidy (vstupy 17-19) v poloze ortho k fenolové skupině. Tabulka 2 ukazuje podobné data pro skvaramidové série sloučenin.

Tabulka 1. Výsledky glukuronidace u krysích a lidských hepatických mikrosomů



Záznam	R1	R2	R3	Cl <sub>int</sub> (mL/min/g (kryší játra)	Cl <sub>int</sub> (mL/min/g (lidská játra)
1	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	2-Br	<0,6	<0,6
2	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	2,3-Cl	0,64	<0,6
3	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	Cl	2,3-Cl	<0,6	<0,6
4	SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	Cl	2-Br	<0,6	<0,6
5	SO <sub>2</sub> NHMe	Cl	2,3-Cl	<0,6	<0,6
6	SO <sub>2</sub> NHMe	Cl	2-Br	<0,6	<0,6
7	SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe)	Cl	2,3-Cl	<0,6	<0,6
8	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	2,3-Cl	<0,6	<0,6
9	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	2-Br	<0,6	<0,6
10	propyl	CN	2-Br	-	11,3
11	C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	2-Br	-	2,8
12	C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	2-Br	-	2,4
13	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CN	2-Br	-	7,6
14	Br	CN	2-Br	27	3,7
15	SOCH <sub>3</sub>	Cl	2,3-Cl	2,6	4,1
16	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	2,3-Cl	1,3	11
17	CONH <sub>2</sub>	Cl	2-Br	5,2	15,4
18	CONHPh	Cl	2,3-Cl	9,3	11
19		Cl	2,3-Cl	24	21

Tabulka 2. Výsledky glukuronidace u kryších a lidských hepatických mikrosomů



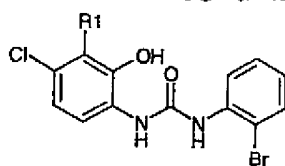
Záznám	R3	R4	Cl <sub>int</sub> (mL/min/g) (kryší játra)	CL <sub>int</sub> (mL/min/g) (lidská játra)
1	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	<0,6	<0,6
2	CN	H	0,71	0,74
3	F	H	12	16
4	H	CN	5,1	28
5	H	NO <sub>2</sub>	6,7	>50

Sloučeniny se sulfonamidovou skupinou v ortho poloze k fenolové skupině také vykazují zvýšený poločas života a sníženou klearanci in vivo ve srovnání se sloučeninami majícími jiné funkční skupiny v poloze ortho k fenolové skupině (tabulka 3)

Způsob stanovení in vivo poločasu života (T<sub>1/2</sub>) sloučenin uvedených v tabulce 3.

Studie se provede za použití zkříženého návrhu ve dvou oddělených studijních dnech. Třem samcům krys Sprague-Dawley byly chirurgicky implantovány do duté žíly katétr (přes femorální žílu) a do femorální artérie alespoň tři dny před studií. První den dostala zvířata (nakrmená) sloučeninu ve formě iv infuze během 60 minut (4,0 ml/kg). Dávkovací roztok se připravil v 10% PEG 400 a izotonickém fyziologickém roztoku (pH = 3,0-3,5) a obsahoval 1,4 % DMSO. Druhý den dostala zvířata (hladová) sloučeninu orální sondou (16 ml/kg). Dávkovací roztok se připravil v 10,0% PEG 400 a vodě (pH = 3,5-4) a obsahoval 1,6 % DMSO. Vzorky krve se odebíraly před dávkováním a v různých dobách po podání sloučeniny. Koncentrace sloučeniny v plasmě se kvantifikovala za použití metody HPLC/MS/MS (LLQ = 10 ng/ml). Pro farmakokinetickou analýzu koncentrace v plasmě vůči času se použila nerozdělená analýza.

Tabulka 3. Poločas života a klearance u krys in vivo



Záznam	R <sub>1</sub>	T <sub>1/2</sub> (hrs)	Cl (mL/min/kg)
1	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10.6	4.6
2	CONH <sub>2</sub>	Nd <sup>a</sup>	>40
3	CONHPh	0.19	65
4	S(O)Me	Nd <sup>a</sup>	72
5	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0.09	26

ND<sup>a</sup>: Konečná eliminační fáze byla špatně definována, parametr nemohl být změřen.

#### Způsob stanovení pK<sub>a</sub> sloučeniny

pK<sub>a</sub> sloučeniny se měřila za použití následující metody. Sloučenina (20 μM v 10% roztoku DMSO) se přidala k pufrovému fosfátovému roztoku. Koncentrace sloučeniny se měřily za použití UV (280 nm) destičkového čítače. Ke stanovení hodnot pK<sub>a</sub> se použije lineární regresní analýza podle následující rovnice:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left( \frac{A_{\text{max}} - A}{A - A_{\text{min}}} \right)$$

kde A je UV absorbance

A<sub>max</sub> je maximum absorbance

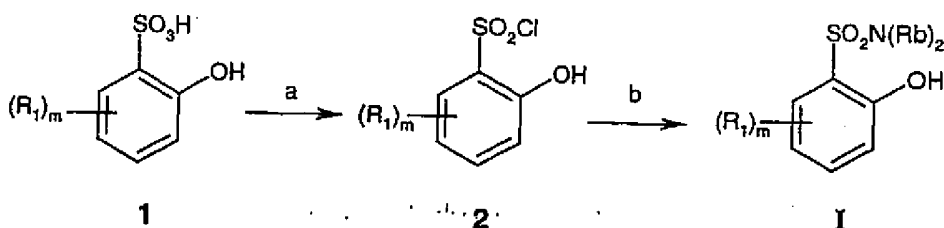
A<sub>min</sub> je minimum absorbance

#### Způsoby přípravy

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat za použití syntetických postupů, z nichž některé jsou uvedeny ve schématech dále. Syntézy uvedené v těchto schématech jsou použitelné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I majících řadu různých skupin R, které reagují, za použití případných substituentů, které jsou vhodně chráněny, aby se dosáhlo kompatibility s reakcemi zde uvedenými. Následným odstraněním

chránících skupin se získají sloučeniny povahy obecně uváděné v tomto dokumentu. Jakmile je jádro močoviny formulováno, další sloučeniny těchto vzorců se mohou připravit za použití standardních technik pro vzájemnou přeměnu funkčních skupin, které jsou velmi dobře známé v oboru.

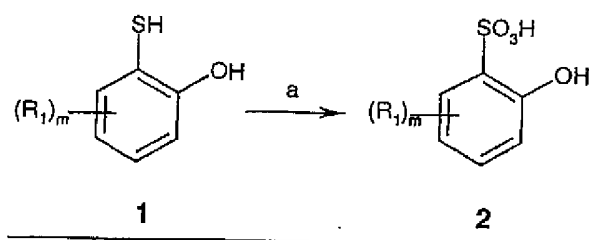
Schéma 1



a)  $\text{POCl}_3$ , toluen, reflux; b)  $\text{HN(Rb)}_2$ , TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Žádané sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat z komerčně dostupných sulfonových kyselin 1 jak je uvedeno ve schématu 1. Sulfonová kyselina 1 se může konvertovat na sulfurylchlorid 2 za použití metod, které jsou velmi dobře známé v oboru, jako je oxychlorid fosforečný v refluxujícím toluenu. Sulfurylchlorid 2 se může kopulovat s žádaným aminem ( $\text{HN(Rb)}_2$ ) za získání sulfonamidu I za použití standardních technik dobře známých v oboru, například s žádaným aminem ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid v přítomnosti aminové báze, jako je triethylamin.

Schéma 2

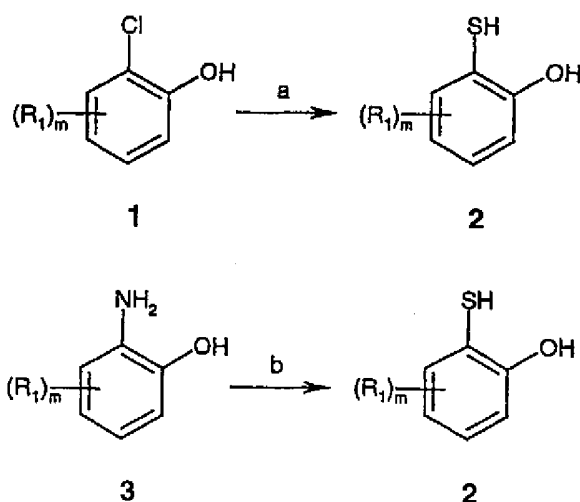


a.) mCPBA nebo  $\text{NaIO}_4$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Pokud není požadovaná kyselina sulfonová komerčně dostupná, může se připravit z komerčně dostupného thiolu, jak je uvedeno ve schématu 2. Sulfonová kyselina 2 se může připravit z thiolu 1 za použití oxidačních podmínek velmi dobře známých v oboru, jako je meta-chlorbenzoová kyselina (mCPBA) nebo jodistan sodný ( $\text{NaIO}_4$ ) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid.

Pokud není ani požadovaná kyselina sulfonová nebo thiol komerčně dostupné, požadovaný fenolsulfonamid I se může připravit jinými způsoby. Thiolový prekurzor se může získat nukleofilní vytěšňovací reakcí, jak je uvedeno ve schématu 3 (Zh. Organ. Chimii 1978, 14, 120(1), 187-192 a J. Med. Chem. 1989, 32, 2396).

Schéma 3

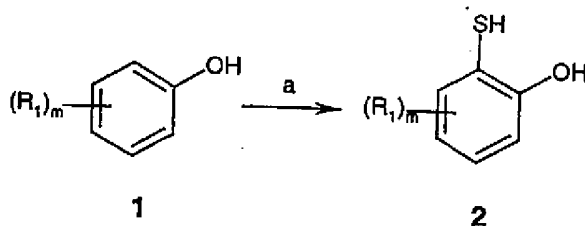


a.)  $\text{S}_2\text{H}$  nebo  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ ; Zn; HCl; b.) i.)  $\text{NaNO}_2$ ; ii.) xantát draselný

Požadovaný thiol 2 ve schématu 3 se může získat z komerčně dostupného ortho-fenolu 1 nebo ortho-aminofenolu 3 jak je uvedeno ve schématu 3. Ortho-chlorfenol může reagovat s hydrogensulfidem nebo dichlorsulfidem v přítomnosti zinku a kyseliny chlorovodíkové za získání požadovaného thiolu 2. Ortho-aminofenol 3 se může konvertovat na thiol 2 přes

meziproduktový azid (neukázáno). Azid se může získat z anilinu 3 za použití podmínek velmi dobře známých v oboru, jako je dusičnan sodný ( $\text{NaNO}_3$ ) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid. Azid se může konvertovat na thiol 2 za použití xantátu draselného ve vhodném organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid.

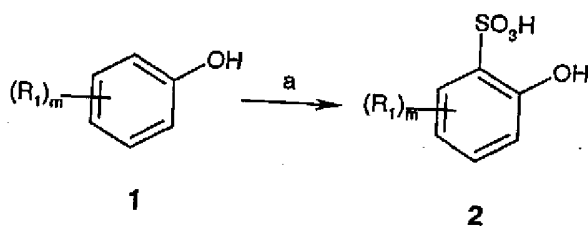
Schéma 4



a.)  $\text{RSH}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$

Schéma 4 znázorňuje další způsob přípravy požadovaného thiolu vycházející z komerčně dostupného substituovaného fenolu 1 za použití nukleofilní aromatické substituční chemie (J. Heterocyclic Chem. 1981, 18(6), 1161-1164). Tak se může thiolová skupina zavést reakcí fenolu 1 s žádaným thiolem ( $\text{RSH}$ ) v přítomnosti oxidu stříbrného ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid.

Schéma 5



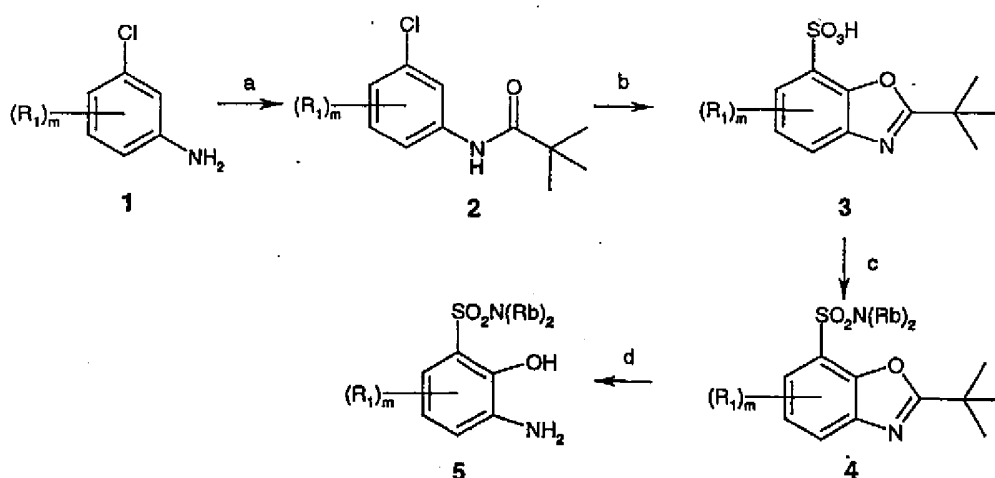
a.)  $\text{ClSO}_3\text{H}$  nebo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  nebo  $\text{SO}_3$

Požadovaná kyselina sulfonová 2 se také může získat z komerčně dostupného fenolu 1 elektrofilní aromatickou substituční chemií jak je uvedeno ve schématu 5 (Acta. Chem. Scand. 1979, B33(4), 261-264 a J. Med. Chem. 1981, 24(9), 1063-1067). Fenol 1 může reagovat buď s chlorsulfonovou

kyselinou sírovou, kyselinou sírovou nebo oxidem sírovým za standardních reakčních podmínek, které jsou dobře známé ve stavu techniky za získání fenolsulfonové kyseliny 2.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit jak je uvedeno dále.

Schéma 6

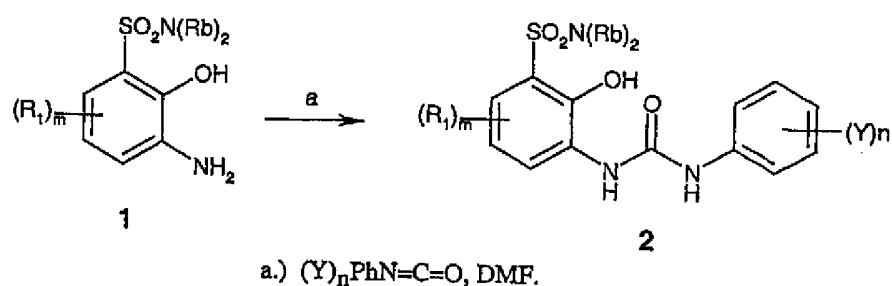


a.) PivCl, TEA; b.) i. BuLi (2 ekv.), THF, -40 °C; ii. SO<sub>3</sub>; c.) i. (COCl)<sub>2</sub>, DMF (kat.), ii. HN(Rb)<sub>2</sub>, TEA; d.) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O.

Pokud není žádaný fenolanilin 5 komerčně dostupný, může se připravit podle schématu 2. Komerčně dostupný 3-chloranilin 1 se může konvertovat na amid 2 za použití standardních podmínek velmi dobře známých ve stavu techniky, jako je pivaloylchlorid a triethylamin ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid. Amid 2 se může konvertovat na benzoxazol 3 za použití silné báze, jako je butyllithium ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je THF při snížené reakční teplotě mezi -20 a -40 °C a následným uhašením reakce s plynným oxidem sírovým. Kyselina sulfonová 3 se může konvertovat na sulfonamid 4 za použití standardních podmínek, velmi dobře známých ve stavu techniky, jako je oxalylchlorid ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, za získání

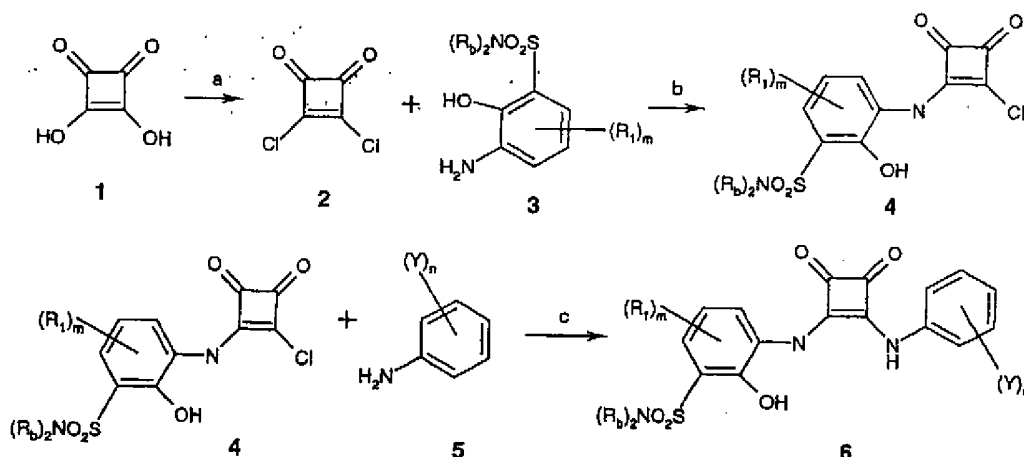
meziproductového sulfonylchloridu. Sulfonylchloridový meziproduct se může transformovat na sulfonamid 4 za použití standardních podmínek velmi dobře známých ve stavu techniky reakcí s aminem  $\text{HN}(\text{R}_b)_2$  v přítomnosti vhodné aminové báze, jako je triethylamin ve vhodném organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid. Žádaný fenolanilin 5 se může získat z benzoxazolu 4 za použití standardních hydrolyzních podmínek velmi dobře známých ve stavu techniky, jako je kyselina sírová a voda za zahřívání na 90 °C.

Schéma 7



Žádaná difenylmočovina 2 se může získat kondenzací anilinu 1 s žádaným izokyanátem ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid (DMF), jak je uvedeno ve schématu 7. Pokud není žádaný izokyanát komerčně dostupný, izokyanát se může připravit in situ z anilinu za použití podmínek, které jsou velmi dobře známy ve stavu techniky, jako je trifosgen a triethylmin ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid.

Schéma 8



a.)  $(\text{COCl}_2)$ ,  $45\text{ }^\circ\text{C}$ ; b.) THF; c) DMSO, tm. nebo

$45\text{ }^\circ\text{C}$

Žádaná sloučenina vzorce 6 se může připravit jak je uvedeno ve schématu 8. Dichlorsquarát 2 se může připravit z kyseliny squarové 1 za použití standardních chloračních metod jako je oxalylchlorid a katalytické množství DMF v methylenchloridu a zahřívání na  $45\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakcí dichlorsquarátu 2 s žadáným fenolanilinem 3 v organickém rozpouštědle, jako je THF se získá monochlorsquarát 4. Reakcí monochlorsquarátu 4 s žadáným anilinem 5 v organickém rozpouštědle, jako je DMSO při teplotě místnosti nebo zahříváním na  $45\text{ }^\circ\text{C}$  se získá cílová sloučenina vzorce 6.

#### Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní popsán odkazy na následující příklady, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia, všechna rozpouštědla jsou nejvyšší možné čistoty a reakce se provádějí za bezvodých podmínek v atmosféře argonu, pokud není uvedeno jinak.

V příkladech se všechny stupně uvádějí ve stupních Celsia ( $^\circ\text{C}$ ). Hmotnostní spektra se provádějí na hmotnostním

spektrometru VG Zab, za použití rychlého atomového bombardování, pokud není uvedeno jinak. Spektra  $^1\text{H-NMR}$  (dále uváděné „NMR“) se zaznamenávají při 250 MHz, za použití spektrometru Bruker AM 250 nebo Am 400. Indikované multiplicity jsou: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br indikuje široký signál. Sat. indikuje nasycený roztok, eq indikuje vztah molárního ekvivalentu činidla vůči základní složce.

#### Příklad 1

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

#### 2,6-Dichlorbenzensulfonylchlorid

Ke směsi 200 mililitrů (dále „ml“) kyseliny octové, vody a dichlormethanu (3/1/4, objemově), se přidá 10,0 gramů (dále „g“) 2,6-dichlorbenzothiolu, 55,8 milimolů (dále „mmol“), N-chlorsukcinimidu (37,28 g, 279 mmol) a octan draselný (2,29 g, 27,9 mmol). Vzniklá směs se míchá při teplotě 0 °C a poté se zahřívá přes noc na teplotu místnosti. Směs se zředí s 200 ml dichlormethanu a promyje se vodou (100 ml x 3). Organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje se a získá se žádaný produkt (11 g, 80 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57 (d, 2H), 7,47 (t, 1H).

#### 2,6-Dichlorbenzensulfonamid

Roztok 2,6-dichlorbenzensulfonylchloridu (10,50 g, 42,77 mmol) ve 100 ml pyridinu se přidá po kapkách ke 100 ml pyridinu, přičemž se roztokem probublává bezvodý plynný amoniak. Po 4 hodinách při 0 °C se směs okyselí na pH >1 pomocí 6N vodné HCl a směs se extrahuje s ethylacetátem. Spojená

organická vrstva se poté suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a po zahuštění se získá žádaný produkt (8,69 g, 90 %). EI-MS (m/z) 225,0, 227,1 ( $\text{M}^-$ ).

#### 2,6-Dichlor-3-nitrobenzensulfonamid

Do roztoku 2,6-dichlorbenzensulfonamidu (7,8 g, 34,5 mmol) v 30 ml koncentrované kyseliny sírové se při teplotě 0 °C přidá po kapkách kyselina dusičná (1,74 ml, 41,4 mmol). Směs se míchá při 0 °C po dobu 2 hodin, poté se přidá 200 ml vody, aby se získala sraženina. Vzniklá směs se filtruje. Bílá pevná látka se sebere, promyje se vodou a suší se ve vakuu a získá se žádaný produkt (7,17 g, 76 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,25 (s, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

#### 2-Acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok 2,6-dichlor-3-nitrobenzensulfonamidu (2,04 g, 7,5 mmol), octanu draselného (2,21 g, 22,5 mmol) a 18-crown-6 (5,95 g, 22,5 mmol) v 50 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na 45 °C po dobu 7 dnů. Směs se okyselí 1N vodnou HCl a extrahuje se s ethylacetátem. Organická vrstva se koncentruje a získá se surový materiál. Sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan/kyselina octová (50/49/1, objemově) se získá žádaný produkt (1,67 g, 76 %). EI-MS (m/z) 293,1, 295,1 ( $\text{M}^-$ ).

#### 6-Chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Roztok 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (1,72 g, 5,83 mmol), chlortrimethylsilanu (2 ml) a dýmavé kyseliny sírové (0,75 ml) v methanolu se zahřívá 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí s ethylacetátem a promyje se vodou. Organická vrstva se poté suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a po zahuštění se získá žádaný produkt (1,0 g, 68 %). EI-MS (m/z) 251,1, 253,2 ( $\text{M}^-$ ).

#### 3-Amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid

K roztoku 6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (1,1 g, 4,36 mmol) v ethylacetátu se přidá 10% Pd/C (500 mg). Směs se propláchne argonem a míchá se pod atmosférou vodíku při tlaku balonu po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes celit a celit se propláchne s methanolem. Rozpouštědlo se odpaří a získá se žádaný produkt (0,9 g, 93 %). EI-MS (m/z) 221,1, 223,1 (M<sup>-</sup>).

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

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (0,88 g, 3,9 mmol) a 2,3-dichlorfenylizokyanátu (0,62 ml, 4,6 mmol) v 5 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou a získá se surový materiál. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním směsí ethylacetát/hexan (30/70 až 50/50, objemově) a následnou rekrystalizací z dichlormethanu a hexanu se získá žádaný produkt (1,18 g, 74 %). t.t. 241 až 242 °C.

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

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (65 mg, 0,29 mmol) a 2,3-dichlorfenylizokyanátu (45 µl, 0,36 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou a získá se surový materiál. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan (30/70 až 40/60, objemově) se získá žádaný produkt (50 mg, 41 %). EI-MS (m/z) 418,2, 420,2, 422,2 (M<sup>-</sup>).

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

K roztoku N-(4-chlor-2-hydroxy-3-aminosulfonylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (1,47 g, 59 mmol) ve 150 ml acetonu

se přidá 2,46 ml vodného roztoku NaOH (1,45 M). Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří.

Zbytek se rekrystalizuje z acetonu a dichlormethanu a získá se žádaný produkt (1,41 g, 91 %).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,27 (s, 2H), 8,01 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,05 (d, 1H).

#### Příklad 3 a 4

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

#### N,N-Dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamid

Ke směsi 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (300 mg, 1,02 mmol) a hydridu sodného (122 mg, 3,06 mmol) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá jodmethan (0,64 ml, 10,2 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Vzniklá směs se okyselí 1N vodnou HCl a poté se extrahuje s ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a získá se surový materiál. Sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan/kyselina octová (50/49/1, objemově) se získá žádaný produkt (140 mg, 49 %).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,87 (s, 6H).

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

K roztoku N,N-dimethyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (140 mg, 0,50 mmol) v ethylacetátu se přidá 10% Pd/C (50 mg). Směs se propláchne vodíkem a poté se míchá pod atmosférou vodíku pod tlakem balonu vodíku po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes celit a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří a získá se žádaný produkt (100 mg, 80 %).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,82 (s, 6H).

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

Roztok N,N-dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-  
sulfonamidu (80 mg, 0,32 mmol) a 2,3-dichlorfenylizokyanátu  
(50  $\mu$ l, 0,38 ml) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při  
teplotě místnosti 20 hodin. Směs se zředí s ethylacetátem a  
promyje se vodou a získá se surový materiál. Čištěním  
sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí  
ethylacetát/hexan (20/80, objemově) a následnou rekrystalizací  
z ethylacetátu a hexanu se získá žádaný produkt (63 mg, 45 %).  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,27 (s, 1H),  
8,29 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 2,87 (s, 6H).

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

Roztok N,N-dimethyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzen-  
sulfonamidu (80 mg, 0,32 mmol) a 2-bromfenylizokyanátu (47  $\mu$ l,  
0,38 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě  
místnosti 20 hodin. Směs se zředí s ethylacetátem a promyje se  
vodou a získá se surový materiál. Čištěním sloupcovou chroma-  
tografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan  
(20/80, objemově) a následnou rekrystalizací z ethylacetátu a  
hexanu se získá žádaný produkt (88 mg, 62 %). EI-MS (m/z)  
446,2, 448,3, 450,3 ( $M^-$ ).

Příklad 5 a 6

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

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

Ke směsi 2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (300 mg, 1,02 mmol) a hydridu sodného (53 mg, 1,32 mmol) v 10 ml N,N-dimethylformamidu se přidá jodmethan (70  $\mu$ l, 1,12 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 66 hodin. Směs se okyselí s 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a poté se extrahuje s ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a získá se surový materiál. Sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan/kyselina octová (50/49/1, objemově) se získá žádaný produkt (185 mg, 59 %). EI-MS (m/z) 307,3, 309,3 (M<sup>-</sup>).

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

Roztok N-methyl-2-acetyl-6-chlor-3-nitrobenzensulfonamidu (170 mg, 0,55 mmol), 0,5 ml chlormethylsilanu a 3 kapky dýmavé kyseliny sírové v ethanolu se zahřívá při zpětném toku 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zředí s ethylacetátem a promyje se vodou. Organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a po zahuštění se získá žádaný produkt (160 mg, >100 %). EI-MS (m/z) 265,2, 267,2 (M<sup>-</sup>).

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

K roztoku N-methyl-6-chlor-2-hydroxy-3-nitrobenzensulfonamidu (140 mg, 0,53 mmol) v ethylacetátu se přidá 10% Pd/C (60 mg). Směs se propláchne argonem, poté se míchá pod atmosférou vodíku pod tlakem balonu po dobu 1,5 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes celit a celit se promyje methanolem. Rozpouštědlo se odpaří a získá se žádaný produkt (160 mg, >100 %). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,95 (bs, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 2,48 (d, 3H).

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

Roztok N-methyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (70 mg, 0,29 mmol) a 2,3-dichlorfenylizokyanátu (57  $\mu$ l, 0,44

mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 66 hodin. Směs se zředí s ethylacetátem a promyje se vodou a získá se surový materiál. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním směsí ethylacetát/hexan (30/70, objemově) a získá se žádaný produkt (60 mg, 49 %, tři stupně). EI-MS (m/z) 422,3, 424,3, 426,3 (M<sup>-</sup>).

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

Roztok N-methyl-3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamidu (70 mg, 0,29 mmol) a 2-bromfenylizokyanátu (55 µl, 0,44 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 66 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou a získá se surový materiál. Čištěním sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí ethylacetát/hexan (30/70, objemově) se získá žádaný produkt (85 mg, 67 %, tři stupně). EI-MS (m/z) 432,2, 434,2, 436,3 (M<sup>-</sup>).

Za použití analogických metod popsaných v příkladech 5 a 6 se připraví další následující sloučeniny:

#### Příklad 7

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

Postupuje se podle postupu příkladů 5 a 6 a získá se N-[4-chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)sulfonyl]fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina. Elementární analýza: Teorie: C 41,00 %, H 3,44 %, N 8,96 %. Nalezeno: C 40,77 %, H 3,28 %, N 8,83 %.

#### Příklad 8

1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlor-fenyl)močovina

Za použití postupu příkladů 5 a 6 se připraví 1-(4-chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina. LCMS (m/z) 411 ( $M^+$ ).

#### Příklad 9

1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-močovina

Za použití postupu příkladů 5 a 6 se připraví 1-(2-bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)močovina. LCMS 412 (m/z) ( $M^+$ ).

#### Příklad 10

Standardní postup pro přípravu alkylsubstituovaných fenolových močovín. Příprava 1-(2-bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-propylfenyl)močoviny

#### 2-Allyloxy-4-kyannitrobenzen

K roztoku 2-nitro-5-kyanfenolu (1,03 g, 6,29 mmol) v suchém DMF (10 ml) se přidá uhličitán cesný (2,19 g, 6,71 mmol) a reakční směs se míchá při 25 °C po dobu 16 hodin pod argonem. Reakční směs se zředí s EtOAc, promyje se nasyceným  $\text{NaHCO}_3$ , suší se  $\text{MgSO}_4$  a po zahuštění se získá sloučenina uvedená v názvu (1,21 g, 95 %).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d, 1H,  $J = 8,07$  Hz), 7,37 (s, 1H), 7,35 (d, 1H,  $J = 7,97$  Hz), 6,04 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H,  $J = 17,11$  Hz, 1,20 Hz), 5,41 (dd, 1H,  $J = 9,42$  Hz, 1,16 Hz), 4,74 (d, 2H,  $J = 6,58$  Hz).

#### 2-Allyoxy-4-kyananilin

K roztoku anilinu (9,60 mmol) v ethanolu (100 ml) se přidá  $\text{SnCl}_2$  (28,85 mmol). Reakční směs se míchá při 70 °C 4 hodiny.

Reakční směs se vlije do ledu, pH se upraví na 7 hydrogenuhličitanem sodným a směs se extrahuje ethylacetátem. Mžikovou chromatografií (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se získá 2-allyloxy-4-kyannitrobenzen (96 %). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (d, 1H, J = 8,05 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 6,05 (m, 1H), 5,40 (m, 2H), 4,59 (d, 2H, J = 6,13 Hz), 4,31 (bs, 2H); EI-MS m/z 175 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 4-Kyan-2-hydroxy-3-(2-propen)anilin

2-Allyloxy-4-kyananilin (1,49 g, 8,55 mmol) se rozpustí v dimethylanilinu (15 ml). Roztok se zahřívá pod argonem při 175 °C po dobu 3 hodin. Roztok se ochladí a poté se čistí přímo na silikagelu (70% hexan/30% EtOAc) a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,33 g, 89 %). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,19 Hz), 6,01 (m, 1H), 5,28 (m, 3H), 4,24 (bs, 2H), 3,63 (d, 2H, J = 6,08 Hz); EI-MS m/z 173 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 4-Kyan-2-hydroxy-3-propylanilin

Roztok 4-kyan-2-hydroxy-3-(2-propen)anilinu (0,60 g, 3,44 mmol) v ethylacetátu (25 ml) se propláchne argonem. Přidá se 10% Pd/C (0,25 g), směs se propláchne vodíkem a poté se míchá pod vodíkem (tlak balonu) při 25 °C po dobu 14 hodin. Reakční směs se filtruje přes celit a po zahuštění se získá sloučenina uvedená v názvu (0,579 g, 95 %). <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> δ 7,11 (d, 1H, J = 8,30 (Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,35 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,64 Hz), 1,66 (m, 2H), 1,04 (t, 2H, J = 7,44 Hz); EI-MS m/z 174,8 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-propylfenyl)močovina

Roztok 4-kyan-2-hydroxy-3-propylanilinu (52,4 mg, 0,97 mmol) v DMF (0,40 ml) se nechá reagovat s 2-bromfenylizokyanátem (0,297 mmol) 14 hodin při 25 °C. Produkt se čistí zředěním s methylenchloridem a sráží se s hexany. Filtrací se

získá sloučenina uvedená v názvu (62 mg, 65 %), t.t. 174 až 175 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,06 (d, 1H,  $J = 8,55$  Hz), 7,90 (d, 1H,  $J = 6,89$  Hz), 7,63 (d, 1H,  $J = 7,97$  Hz), 7,36 (t, 1H,  $J = 8,36$  Hz), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,53$  Hz), 7,35 (t, 1H,  $J = 7,92$  Hz), 2,81 (t, 2H,  $J = 7,41$  Hz), 1,58 (q, 2H,  $J = 7,53$  Hz), 0,95 (t, 3H,  $J = 7,26$  Hz); EI-MS  $m/z$  372 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ . Analýza ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2/1\text{H}_2\text{O}$ ) C,H,N: vypočteno, 52,06, 4,63, 10,71; nalezeno, 51,71, 4,35, 10,37.

#### Příklad 11

1-(2-Bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylpropyl)fenyl]-  
močovina

Standardním postupem podle příkladu 10 se získá 1-(2-bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylpropyl)fenyl]-močovina. LCMS ( $m/z$ ) 389 ( $\text{M}^+$ ).

#### Příklad 12

1-(2-Bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylbutyl)fenyl]-  
močovina

Standardním postupem podle příkladu 10 se získá 1-(2-bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylbutyl)fenyl]močovina. LCMS ( $m/z$ ) 403 ( $\text{M}^+$ ).

#### Příklad 13

1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-izobutylfenyl)močovina

Standardním postupem podle příkladu 10 se získá 1-(2-bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-izobutylfenyl)močovina. LCMS ( $m/z$ ) 389 ( $\text{M}^+$ ).

#### Příklad 14

1-(3-Brom-4-kyan-2-hydroxyfenyl)-3-(2-bromfenyl)močovina

Za použití postupu popsaném v příkladech 5 a 6 se připraví 1-(3-brom-4-kyan-2-hydroxyfenyl)-3-(2-bromfenyl)močovina. LCMS (m/z) 413 ( $M^+$ ).

Příklad 15

1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methylsulfinylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Za použití postupu popsaném v příkladech 5 a 6 se připraví 1-(4-chlor-2-hydroxy-3-methylsulfinylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina. LCMS 395 (m/z) ( $M^+$ ).

Příklad 16

{6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxyfenyl}methan-sulfonylamid

Za použití postupu popsaném v příkladech 5 a 6 se připraví {6-chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxyfenyl}methan-sulfonylamid. LCMS (m/z) 426 ( $M^+$ ).

Příklad 17

3-[3-(2-Bromfenyl)ureido]-6-chlor-2-hydroxybenzamid

Standardním postupem popsaným v příkladu 18 se připraví 3-[3-(2-bromfenyl)ureido]-6-chlor-2-hydroxybenzamid. LCMS (m/z) 385 ( $M^+$ ).

Příklad 18

Standardní postup přípravy 3-amidofenolů. Příprava 6-chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxy-N-fenylbenzamid

2,6-Dichlor-3-nitro-N-fenylbenzamid

K roztoku 2,6-dichlor-3-nitrobenzoové kyseliny (499 mg, 2,11 mmol) v methylenchloridu (8 ml) se při teplotě 0 °C přidá oxalylchlorid (0,32 ml, 3,67 mmol) a kapka DMF. Reakční směs se míchá dokud se tvoří bubliny a poté se zahřeje na teplotu místnosti a zahustí se. Surová reakční směs se přenesse do DMF (5 ml) a ochladí se na 0 °C. Přidá se triethylamin (0,32 ml, 2,30 mmol) a poté anilin (0,21 ml, 2,30 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 14 hodin. Reakční směs se poté zředí vodou, extrahuje se ethylacetátem, suší se MgSO<sub>4</sub> a koncentruje se. Mžikovou chromatografií (70% hexan/30% EtOAc) na silikagelu se získá sloučenina uvedená v názvu (406 mg, 62 %). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,91 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0), 7,80 (d, 1H, J = 8,0), 7,79 (d, 2H, J = 8,0), 7,41 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), EI-MS m/z 309 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 6-Chlor-2-hydroxy-3-nitro-N-fenylbenzamid

K roztoku 2,6-dichlor-3-nitro-N-fenylbenzamidu (950 mg, 3,05 mmol) v DMSO (20 ml) se přidá KOAc (892 mg, 9,09 mmol) a 18-crown-6 (2,42 g, 9,15 mmol). Reakční směs se míchá při 101 °C po dobu 23 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 10% NaOH a reakční směs se míchá 1 hodinu a okyselí se na pH 1 za použití 6 N HCl. Reakční směs se zředí s vodou, extrahuje se s ethylacetátem, suší se MgSO<sub>4</sub> a koncentruje se. Mžikovou chromatografií (70 % hexan/30 % EtOAc/0,1 % HOAc) na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (392 mg, 44 %). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (bs, 1H), 10,68 (bs, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,5), 7,71 (d, 2H, J = 8,5), 7,36 (t, 2H), 7,25 (d, 2H, J = 8,4), 7,12 (t, 1H); EI-MS m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 3-Amino-6-chlor-2-hydroxy-N-fenylbenzamid

Podle postupu uvedeném v příkladu 10 za použití 6-chlor-2-hydroxy-3-nitro-N-fenylbenzamidu se připraví sloučenina uvedená v názvu (94 mg, 86 %). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (bs,

1H), 7,74 (d, 2H, J = 8,5), 7,31 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,5), 6,66 (d, 2H, J = 8,5); EI-MS m/z 263 (M+H)<sup>+</sup>.

6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxy-N-fenylbenzamid

Roztok 3-amino-6-chlor-2-hydroxy-N-fenylbenzamidu (91,0 mg, 0,346 mmol) v DMF (1,5 ml) se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylizokyanátem (0,046 ml, 0,348 mmol) po dobu 14 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí s ethylacetátem a promyje se s vodou. Organická vrstva se suší s MgSO<sub>4</sub>, filtruje se a koncentruje. Produkt se čistí za použití methylenchloridu a hexanu. Filtrací se získá sloučenina uvedená v názvu (63,2 mg, 42 %), t.t. 244 až 245 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,53 (bs, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 7,87 Hz), 7,32 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,75); EI-MS m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>. Analýza (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) C,H,N: vypočteno, 53,30, 3,13, 9,32; nalezeno, 52,94, 2,85, 9,11.

#### Příklad 19

1-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-morfolin-4-ylmethanoyl)fenyl]-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Standardním postupem uvedeným v příkladu 18 se připraví 1-[4-chlor-2-hydroxy-3-(1-morfolin-4-ylmethanoyl)fenyl]-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina. LCMS (m/z) 445 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 20

6-Chlor-3-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzensulfonamid

Následuje standardní postup pro přípravu dianilinoskvárátů. K roztoku 3-anilino-4-ethoxy-1,2-cyklobut-3-endionu

(0,11 g, 0,5 mmol) v toluenu (1 ml) se přidá 3-amino-6-chlor-2-hydroxybenzensulfonamid (0,11 g, 0,5 mmol) a reakční směs se zahřívá na 110 °C. Po 24 hodinách se reakční směs zahustí a surový produkt se čistí titrací ze směsi aceton/hexany a získá se 40 mg (20 %) 6-chlor-3-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzensulfonamidu jako hnědá pevná látka. LCMS (m/z) 394 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 21

3-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzonitril

Postupuje standardním postupem uvedeným v příkladu 20 a připraví se 3-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzonitril jako hnědá pevná látka. LCMS (m/z) 306 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 22

3-(3-Fluor-2-hydroxyfenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion

Postupuje standardním postupem uvedeným v příkladu 20 a připraví se 3-(3-fluor-2-hydroxyfenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion jako hnědá pevná látka. LCMS (m/z) 299 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 23

4-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-3-hydroxybenzonitril

Postupuje standardním postupem uvedeným v příkladu 20 a připraví se 4-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-3-hydroxybenzonitril jako hnědá pevná látka. LCMS (m/z) 306 (M<sup>+</sup>).

#### Příklad 24

3-(2-Hydroxy-4-nitrofenylamino)-4-fenylamimocyklobut-3-en-1,2-dion

Postupuje standardním postupem uvedeným v příkladu 20 a připraví se 3-(2-hydroxy-4-nitrofenylamino)-4-fenylamimocyklobut-3-en-1,2-dion jako hnědá pevná látka. LCMS (m/z) 326 (M<sup>+</sup>).

Všechny publikace, zahrnující, nikoliv však s omezením patenty a patentové přihlášky jsou zde uváděny jako odkaz.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob zvýšení metabolické stability a/nebo poločasu života sloučenin obsahujících fenol, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se umístí sulfonový nebo sulfonamidový substituent do ortho polohy vůči fenolové skupině.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sulfonová nebo sulfonamidová část má strukturu  $(R_b)_2NS(O)_2$ , kde

$R_b$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $NR_6R_7$ , OH,  $OR_a$ ,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-4}$  alkenyl, cykloalkyl, cykloalkyl  $C_{1-5}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl  $C_{2-4}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl a heterocyklyl  $C_{2-4}$  alkenyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl, aminoskupina, mono nebo di- $C_{1-4}$  alkyl substituovaný amin,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $NR_aC(O)OR_a$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ , hydroxyskupina,  $NR_9C(O)R_a$ ,  $S(O)_m \cdot R_a$ ,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $S(O)_2NR_6R_7$  a  $NHS(O)_2R_a$ ; nebo dva substituenty  $R_b$  mohou spolu tvořit 3-10 členný kruh, případně substituovaný a obsahující vedle uhlíku nezávisle 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří  $NR_a$ , O, S, SO a  $SO_2$ , přičemž substituenty mohou být případně nenasycené;

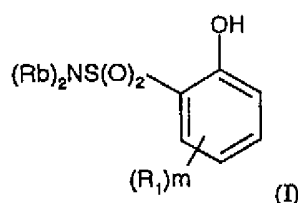
$R_a$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl,  $COOR_a$  a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, přičemž všechny tyto části mohou být případně substituované;

$m$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2; a

$R_6$  a  $R_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl a alkyl  $C_{1-4}$  heteroalkyl;

nebo  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří 5 až 7-členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku nebo síry a kde kruh může být případně substituován.

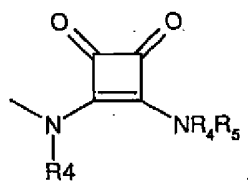
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obsahující fenol je reprezentována obecným vzorcem I:



kde

$R_b$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $NR_6R_7$ , OH,  $OR_a$ ,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-4}$  alkenyl, cykloalkyl, cykloalkyl  $C_{1-5}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl  $C_{2-4}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl a heterocyklyl  $C_{2-4}$  alkenyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl, aminoskupina, mono nebo di- $C_{1-4}$  alkyl substituovaný amin,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $NR_aC(O)OR_a$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ , hydroxyskupina,  $NR_6C(O)R_a$ ,  $S(O)_mR_a$ ,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $S(O)_2NR_6R_7$  a  $NHS(O)_2R_a$ ; nebo dva substituenty  $R_b$  mohou spolu tvořit 3-10 členný kruh, případně substituovaný a obsahující vedle uhlíku nezávisle 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří  $NR_a$ , O, S, SO a  $SO_2$ , přičemž substituenty mohou být případně nenasycené;  $R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $C_{1-10}$  alkyl, halogensubstituovaný  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{1-10}$  alkoxyskupina, halogensubstituovaná  $C_{1-10}$  alkoxyskupina, azid,  $S(O)_tR_4$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$ , hydroxyskupina, hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-10}$  alkenyl, aryloxyskupina, aryl  $C_{1-4}$  alkyloxy-

skupina, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C<sub>2-10</sub> alkenyl, heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyloxyskupina, heterocyklyl, heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyl, heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyloxyskupina, heterocyklyl C<sub>2-10</sub> alkenyl, NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, NR<sub>4</sub>C(S)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>10</sub>, S(O)<sub>3</sub>R<sub>9</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sub>11</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)R<sub>11</sub>, C<sub>2-10</sub> alkenyl C(O)OR<sub>11</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>C(O)OR<sub>11</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>OC(O)R<sub>11</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>11</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>C(NR<sub>4</sub>)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>C(NR<sub>5</sub>)R<sub>11</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, (CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, a



nebo dvě skupiny R<sub>1</sub> mohou spolu tvořit O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O nebo 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh, kde alkylová, aryllová, arylalkylová, heteroarylová nebo heterocyklická skupina může být případně substituovaná;

R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný C<sub>1-4</sub> alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl C<sub>1-4</sub> alkyl, případně substituovaný heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyl, heterocyklyl nebo heterocyklyl C<sub>1-4</sub> alkyl; nebo R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 5 až 7 členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku a síry;

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík, C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl a alkyl C<sub>1-4</sub> heteroalkyl; nebo R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří 5 až 7-členný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku nebo síry a kde kruh je případně substituován;

R<sub>a</sub> se vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl, aryl, aryl C<sub>1-4</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl C<sub>1-4</sub> alkyl, heterocyklyl, COOR<sub>a</sub> a

heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, přičemž všechny tyto části mohou být případně substituované;

$R_8$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_9$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{10}$  je  $C_{1-10}$  alkyl  $C(O)_2R_8$ ;

$R_{11}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný heterocyklyl, případně substituovaný heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{13}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl, a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl;

$m$  je celé číslo mající hodnotu 0 až 4;

$m'$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2;

$q$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 až 10;

$s$  je celé číslo mající hodnotu 1 až 3; a

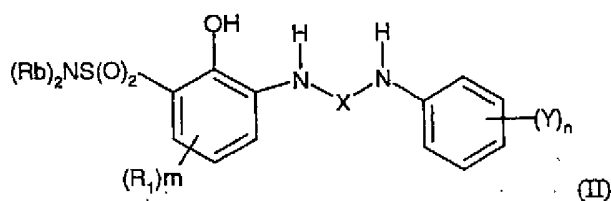
$t$  je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obsahující fenol má poločas života 2 hodiny nebo větší.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obsahující fenol má hodnotu klearance  $Cl_{int}$  8,5 nebo nižší.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obsahující fenol má hodnotu  $pK_a$  8,5 nebo nižší.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina má strukturu II:



kde

$R_b$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $NR_6R_7$ , OH,  $OR_a$ ,  $C_{1-5}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-4}$  alkenyl, cykloalkyl, cykloalkyl  $C_{1-5}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl  $C_{2-4}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl a heterocyklyl  $C_{2-4}$  alkenyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jednou až třikrát nezávisle substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl, aminoskupina, mono nebo di- $C_{1-4}$  alkyl substituovaný amin,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $NR_aC(O)OR_a$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ , hydroxyskupina,  $NR_9C(O)R_a$ ,  $S(O)_mR_a$ ,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $S(O)_2NR_6R_7$  a  $NHS(O)_2R_a$ ; nebo dva substituenty  $R_b$  mohou spolu tvořit 3-10 členný kruh, případně substituovaný a obsahující vedle uhlíku nezávisle 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří  $NR_a$ , O, S, SO a  $SO_2$ , přičemž substituenty mohou být případně nenasycené;

$R_a$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl,  $COOR_a$  a heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, přičemž všechny tyto části mohou být případně substituované;

m je celé číslo mající hodnotu 0 až 3;

m' je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2;

n je celé číslo mající hodnotu 0 až 5;

q je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 až 10;

s je celé číslo mající hodnotu 1 až 3; a

t je 0 nebo celé číslo mající hodnotu 1 nebo 2.

$R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $C_{1-10}$  alkyl, halogensubstituovaný

$C_{1-10}$  alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{1-10}$  alkoxykupina,  
 halogensubstituovaná  $C_{1-10}$  alkoxykupina, azid,  $S(O)_tR_4$ ,  
 $(CR_6R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxykupina, hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$   
 alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$  alkyl, aryl  $C_{2-10}$  alkenyl, aryloxyskupina,  
 aryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, heteroaryl, heteroarylalkyl,  
 heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina,  
 heterocyklyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl  $C_{1-4}$   
 alkyloxyskupina, heterocyklyl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $(CR_6R_8)_qNR_4R_5$ ,  
 $(CR_6R_8)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_6R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  
 $S(O)_3R_8$ ,  $(CR_6R_8)_qC(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  
 $C(O)OR_{11}$ ,  $(CR_6R_8)_qC(O)OR_{11}$ ,  $(CR_6R_8)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_6R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  
 $(CR_6R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$ ,  $(CR_6R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ,  $(CR_6R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  
 $(CR_6R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , a

nebo dvě skupiny  $R_1$  mohou spolu tvořit  $O-(CH_2)_sO$  nebo 5 až 6-  
 členný nasycený nebo nenasycený kruh, kde alkylová, arylová,  
 arylalkylová, heteroarylová nebo heterocyklická skupina může  
 být případně substituovaná;

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří vodík,  
 případně substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl,  
 případně substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný  
 heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl,  
 heterocyklyl nebo heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl; nebo  $R_4$  a  $R_5$  tvoří  
 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 5 až 7 členný  
 kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný  
 z kyslíku, dusíku a síry;

$R_6$  a  $R_7$  se nezávisle vyberou ze skupiny, kterou tvoří vodík,  $C_{1-4}$   
 alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl a alkyl  $C_{1-4}$  heteroalkyl;  
 nebo  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány  
 tvoří 5 až 7-členný kruh, který může případně obsahovat další  
 heteroatom vybraný z kyslíku, dusíku nebo síry a kde kruh je  
 případně substituován;

$Y$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitro-  
 skupina, kyanoskupina, halogensubstituovaný  $C_{1-10}$  alkyl,  $C_{1-10}$   
 alkyl,  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C_{1-10}$  alkoxykupina, halogensubstituovaná

$C_{1-10}$  alkoxy skupina, azid,  $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_a$ ,  $C(R_8R_9)_qOR_a$ , hydroxy-  
 skupina, hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$   
 alkyl, aryloxyskupina, aryl  $C_{1-4}$  alkyloxyskupina, aryl  $C_{2-10}$   
 alkenyl, heteroaryl, heteroaryllalkyl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl-  
 oxyskupina, heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl, heterocyklyl, heterocyklyl  
 $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C(R_8R_9)_qNR_4R_5$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  
 $C(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  $S(O)_3R_8$ ,  
 $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{11}$ ,  $C_{2-10}$   
 alkenyl  $C(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  
 $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$  a  
 $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ; nebo dvě skupiny Y mohou spolu tvořit  
 $O-(CH_2)_s-O$  nebo 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh,  
 kde alkylová, arylová, arylalkylová, heteroarylová,  
 heteroaryllalkylová, heterocyklylová, heterocyklyllalkylová  
 skupina může být případně substituovaná;

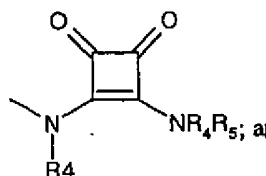
$R_8$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_9$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{10}$  je  $C_{1-10}$  alkyl  $C(O)_2R_8$ ;

$R_{11}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substi-  
 tuovaný  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný aryl, případně  
 substituovaný aryl  $C_{1-4}$  alkyl, případně substituovaný  
 heteroaryl, případně substituovaný heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl,  
 případně substituovaný heterocyklyl, a případně substituovaný  
 heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl;

$R_{13}$  se vybere ze skupiny, kterou tvoří  $C_{1-4}$  alkyl, aryl, aryl  $C_{1-4}$   
 alkyl, heteroaryl, heteroaryl  $C_{1-4}$  alkyl, heterocyklyl nebo  
 heterocyklyl  $C_{1-4}$  alkyl; a



X je  $C=O$ ;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří:
- N-(2-Hydroxyl-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)-močovina;
- N-(2-Hydroxyl-3-aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- N-2-(Hydroxy-3-(N'',N''-dimethyl)aminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- N-2-(Hydroxy-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina;
- N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina;
- N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- N-[4-Chlor-2-hydroxy-3-[N''-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]-fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- 1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- 1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-močovina;
- 1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-propylfenyl)močovina;
- 1-(2-Bromfenyl)-3-[4-kyan-2-hydroxy-3-(1-methylbutyl)fenyl]-močovina;
- 1-(2-Bromfenyl)-3-(4-kyan-2-hydroxy-3-izobutylfenyl)močovina;
- 1-(3-Brom-4-kyan-2-hydroxyfenyl)-3-(2-bromfenyl)močovina;
- 1-(4-Chlor-2-hydroxy-3-methansulfonylfenyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;
- {6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxyfenyl}methansulfonamid;
- 3-[3-(2-Bromfenyl)ureido]-6-chlor-2-hydroxybenzamid;
- 6-Chlor-3-[3-(2,3-dichlorfenyl)ureido]-2-hydroxy-N-fenylbenzamid;

1-[4-Chlor-2-hydroxy-3-(1-morfolin-4-ylmethanoyl)fenyl]-3-(2,3-dichlorfenyl)močovina;

6-Chlor-3-(3,4-dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzonsulfonamid;

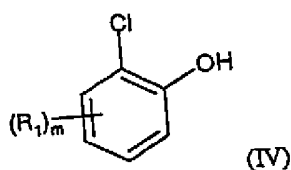
3-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzonitril;

3-(3-Fluor-2-hydroxyfenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion;

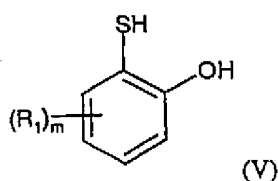
4-(3,4-Dioxo-2-fenylaminocyklobut-1-enylamino)-3-hydroxybenzonitril; a

3-(2-Hydroxy-4-nitrofenylamino)-4-fenylaminocyklobut-3-en-1,2-dion.

9. Způsob přípravy sloučeniny obsahující fenol podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje konverzi arylchloridu obecného vzorce IV

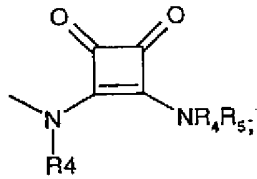


na thiol obecného vzorce V:



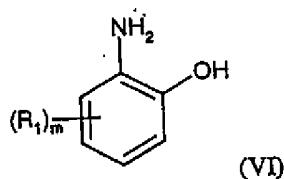
kde

$R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $S(O)_tR_4$ ,  $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroarylaalkyl, heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $NR_4C(O)NR_4R_5$ ,  $NR_4C(S)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  $S(O)_3R_8$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ ,  $C_{2-10}$  alkenyl  $C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ,  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , a

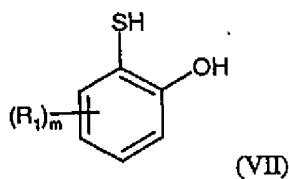


a m je celé číslo od 1 do 4.

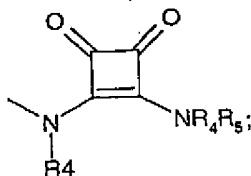
10. Způsob přípravy sloučeniny obsahující fenol podle nároku 3, vyznačující se tím, že zahrnuje konverzi anilinu obecného vzorce VI



na thiol obecného vzorce VII:



$R_1$  se nezávisle vybere ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, nitroskupina, kyanoskupina,  $S(O)_tR_4$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$ , hydroxy substituovaný  $C_{1-4}$  alkyl, heteroaryl, heteroarylkyl, heteroaryl  $C_{2-10}$  alkenyl,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $NR_4C(O)NR_4R_5$ ,  $NR_4C(S)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$ ,  $S(O)_3R_8$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$ ,  $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ,  $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_{13}$ ,  $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$ , a



a m je celé číslo od 1 do 4.