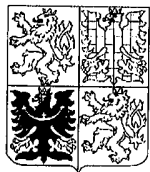


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/996343**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/26078**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/32106**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2350

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4162

A 61 K 31/422

A 61 K 31/4409

A 61 K 31/47

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

BAYER CORPORATION, Pittsburgh, PA, US;

(72) Původce:

Dumas Jacques, Orange, CT, US;
Khire Uday, Hamden, CT, US;
Lowinger Timothy B., Nishinomiya City, JP;
Paulsen Holger, Wuppertal, DE;
Riedl Bernd, Wuppertal, DE;
Scott William J., Guilford, CT, US;
Smith Roger A., Madison, CT, US;
Wood Jill E., Hamden, CT, US;
Hatoum-Mokdad Holia, Hamden, CT, US;
Johnson Jeffrey, Branford, CT, US;
Lee Wendy, Hamden, CT, US;
Redman Aniko, Derby, CT, US;
Sibley Robert, North Haven, CT, US;
Renick Joel, San Diego, CA, US;

(74) Zástupce:

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

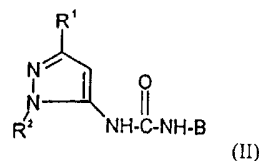
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované heterocyklické močoviny,
farmaceutické přípravky je obsahující a jejich
použití**

(57) Anotace:

Substituované heterocyklické močoviny vzorce II a farmaceutické přípravky obsahující sloučeninu vzorce II a fyziologicky přijatelný nosič. Řešení se rovněž týká použití sloučenin vzorce I pro přípravu léčiva na léčení rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinasou. Ve vzorci I část A je heteroaryl. Ve vzorci I a II část B je obecně nesubstituována nebo substituována, až na tricyklickou, arylovou nebo heteroarylovou část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 5 člennou nebo 6 člennou aromatickou strukturou obsahující 0 až 4 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry. Arylová a heteroarylová část B může obsahovat oddělené cyklické struktury a může zahrnovat kombinaci arylových,

heteroarylových a cykloalkylových struktur. Substituenty pro tyto arylové a heteroarylové části mohou být široce obměňovány a zahrnují halogen, vodík, hydrosulfid, kyano skupinu, nitro skupinu, amíny a různé uhlíkaté části, včetně těch, které obsahují jeden nebo více atomů síry, dusíku, kyslíku a/nebo halogen.



SUBSTITUOVANÉ HETEROCYKlickÉ MOČOVINY, FARMACEUTICKÉ PŘÍPRAVKY JE OBSAHUJÍCÍ A JEJICH POUŽITÍ

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje na použití skupiny arylmočoviny při ošetření onemocnění zprostředkovaných raf a na použití farmaceutických přípravků 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 klíčový prvek kaskády signální transdukce řízené receptory růstového faktoru 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 rakovinovému růstu buněk, které nesou tyto mutanty (Magnuson *et al.*, *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247 - 53). Bylo ukázáno, že inhibicí účinku aktivní ras 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* s inhibicí růstu různých lidských nádorových typů (Monia *et al.*, *Nat. Med.*, 1996, 2, 668 - 75).

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje sloučeniny, které jsou inhibitory enzymu 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 karcinomů, poněvadž progrese 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 obecně označované jako arylmočoviny, zahrnující jak arylová, 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 B je obecně nesubstituováno nebo substituováno, až na tricyklická, arylová nebo heteroarylová část mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 5-člennou nebo 6-člennou aromatickou strukturou obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající se z dusíku, kyslíku a síry. A je heteroarylová část popsána detailněji níže.

Arylová a heteroarylová část B může obsahovat oddělené cyklické struktury a může zahrnovat kombinaci arylových, heteroarylových a cykloalkylových struktur. Substituenty pro tyto arylové a heteroarylové části mohou být široce obměňovány a zahrnují halogen, vodík, hydrosulfid, kyano skupinu, nitro skupinu, aminy a různé uhlíkaté části, včetně těch, které obsahují jeden nebo více atomů síry, dusíku, kyslíku a/nebo halogen a jsou podrobněji popsány níže.

Vhodné arylové a heteroarylové části pro B vzorce I zahrnují, ale není to nikterak limitováno, aromatické kruhové struktury obsahující 4 – 30 atomů uhlíku a 1 – 3 kruhy, z kterých alespoň jeden je 5-členný až 6-členný aromatický kruh. Jeden nebo více těchto kruhů může mít 1 – 4 atomy uhlíku nahrazeny atomy kyslíku, dusíku a/nebo síry.

Příklady vhodných aromatických kruhových struktur zahrnují fenyl, pyridinyl, naftyl, pyrimidinyl, benzothiazolyl, chinolin, izochinolin, ftalimidinyl a jejich kombinace, takové jako difenylether (fenyloxyfenyl), difenylthioether (fenylthiofenyl), difenylamin (fenylaminofenyl), fenylpyridinylether (pyridinyloxyfenyl), pyridinylmethylfenyl, fenylpyridinylthioether (pyridinylthiofenyl), fenylbenzothiazolylother (benzothiazolyloxyfenyl), fenylbenzothiazolythioether (benzothiazolythiofenyl), fenylpyrimidinylether, fenylchinolinthioether, fenylnaftylether, pyridinylnaftylether, pyridinylnaftylthioether a ftalimidylmethylfenyl.

Příklady vhodných ^{hetero}hetarylových skupin zahrnují, 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, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5- 6- nebo 7-benzizoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzizothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- izochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinyl nebo 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyl nebo dodatečně popřípadě 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 a nerozvětvených izomerů, takových jako izopropyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-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 (tj. všechny atomy H ve skupině jsou nahrazeny atomy halogenu), na příslušnou část je možná smíšená substituce typů atomu halogenu.

Jak je uvedeno výše mohou být tyto kruhové nesubstituovány nebo substituovány substituenty, takovými jako halogenem až na perhalogen. Jiné vhodné substituenty pro části B zahrnují alkyl, alkoxy skupinu, karboxy skupinu, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, křáno skupinu, hydroxy skupinu a amin. Tyto další substituenty, zde se obecně vztahují na X a X', zahrnují –CN, –CO₂R⁵, –C(O)NR⁵R^{5'}, –C(O)R⁵, –NO₂, –OR⁵, –SR⁵, –NR⁵R^{5'}, –NR⁵C(O)OR^{5'}, –NR⁵C(O)R^{5'}, C₁–C₁₀alkyl, C₂–C₁₀alkenyl, C₁–C₁₀alkoxy skupinu, C₃–C₁₀cykloalkyl, C₆–C₁₄aryl, C₇–C₂₄alkaryl, C₃–C₁₃heteroaryl, C₄–C₂₃alkheteroaryl, substituovaný C₁–C₁₀alkyl, substituovaný C₂–C₁₀alkenyl, substituovanou C₁–C₁₀alkoxy skupinu, substituovaný C₃–C₁₀cykloalkyl, substituovaný C₄–C₂₃alkheteroaryl a –Y-Ar.

Kde substituent, X nebo X', je substituovaná skupina výhodně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z –CN, –CO₂R⁵, –C(O)NR⁵R^{5'}, –C(O)R⁵, –NO₂, –OR⁵, –SR⁵, –NR⁵R^{5'}, –NR⁵C(O)OR^{5'}, –NR⁵C(O)R^{5'} a halogenu substituovaná až z perhalogenové substituce.

Části R^5 a $R^{5'}$ jsou výhodně nezávisle vybrány z H, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylů a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylů.

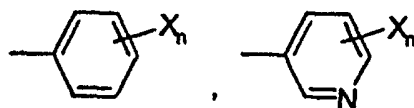
Y vytvářející můstek je výhodně $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S(CH_2)_m-$ a $-N(R^5)(CH_2)_m-$, kde index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen.

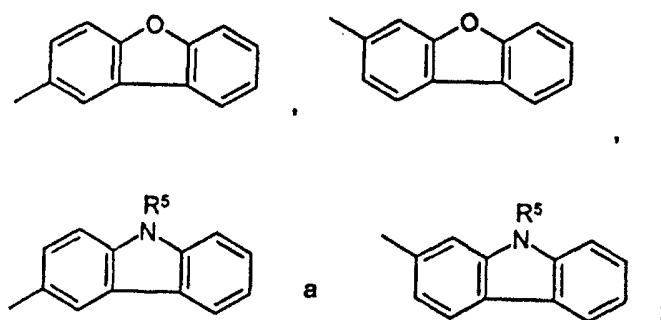
Část Ar je výhodně 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající se z dusíku, kyslíku, síry, která je nesubstituována nebo substituována halogenem až na perhalogenovou substituci a ~~popř. podř.~~ substituována Z_{n1} , kde dolní index $n1$ je 0 až 3.

Každé Z je výhodně nezávisle vybráno ze skupiny sestávající se z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^5$, $=O$, $-NR^5C(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, substituované ^{ho}/ C_7 - C_{24} alkarylů a C_4 - C_{23} alkheteroarylů, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylů. Pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $=O$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^5$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_6 - C_{14} arylů, C_7 - C_{24} alkarylů.

Arylové a heteroarylové části B vzorce I jsou výhodně vybrány ze skupiny sestávající

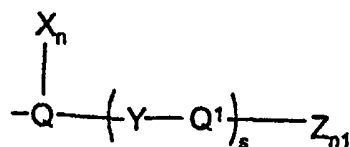
z





které jsou nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci. X je definováno výše a index $n = 0 - 3$.

Arylové a heteroarylové části B jsou výhodněji vzorce:



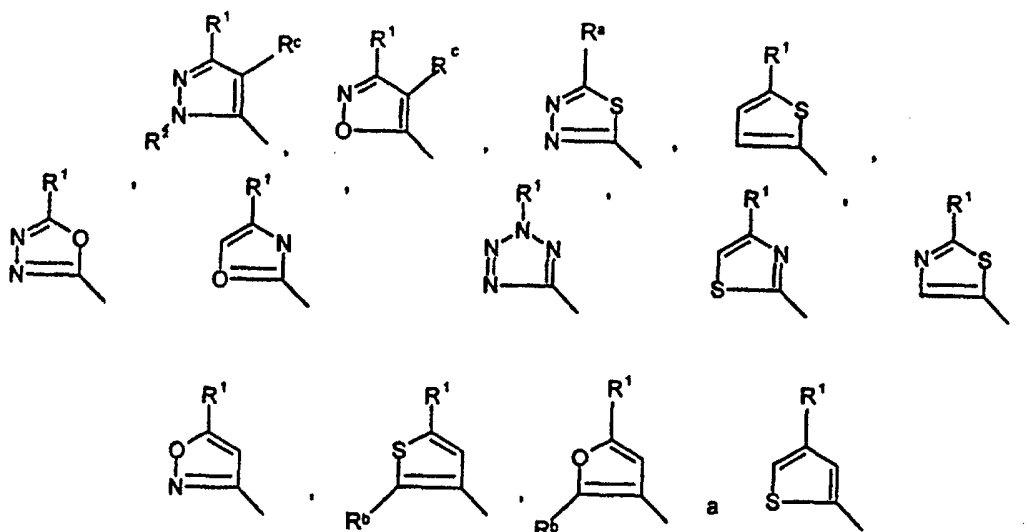
kde Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^aH$, $-CX^a_2$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$ a X^a je halogen.

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 ^{atomů} dusíků, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a Q^1 je monocyklická aromatická struktura nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny obsahující N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci. X, Z a indexy n a $n1$ jsou definovány výše a index $s = 0$ nebo 1.

Ve výhodných provedeních je Q fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající se z fenylu, pyridinyly, naftylu, pyrimidinyly, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazolyly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci. Nebo $Y-Q^1$ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci. Z a X jsou výhodně nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1-C_{10} alkyl nebo C_3-C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je výhodně vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C_3-C_{10} -alkylu, C_3-C_6 -

cykloalkylu a C_6 - C_{10} -arylu, kde substituenty R^6 a R^7 mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

Heteroarylová část A vzorce I je výhodně vybrána ze skupiny sestávající z:



Substituent R^1 je výhodně vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{13} arylu, C_1 - C_{24} alkarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{13} arylu a až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{24} alkarylu.

Substituent R^2 je výhodně vybrán ze skupiny sestávající z H, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^3R^3$, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, 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 substituent R^2 je substituovaná skupina, pak je výhodně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^4$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NO_2$, $-OR^4$, $-SR^4$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

Substituenty R^3 a R^3 jsou výhodně nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^4R^4$, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až

perhalogenem substituovaného C_6-C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3-C_{13} heteroarylu.

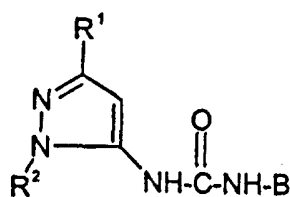
Substituenty R^4 a R^4' jsou výhodně nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, C_1-C_{10} alkylu, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_6-C_{14} arylu, C_3-C_{13} heteroarylu, C_7-C_{24} alkarylu, C_4-C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1-C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3-C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6-C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3-C_{13} heteroarylu.

Substituent R^a je výhodně C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_{10} cykloalkyl, až na perhalogen substituovaný C_1-C_{10} alkyl a až na perhalogen substituovaný C_3-C_{10} cykloalkyl.

Substituent R^b je výhodně vodík nebo halogen.

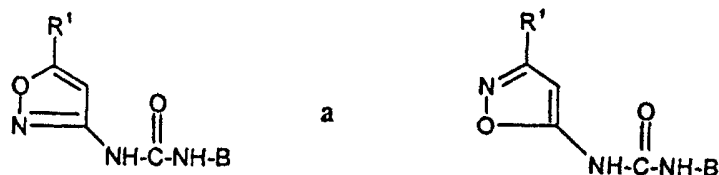
Substituent R^c je vodík, halogen, C_1-C_{10} alkyl, až na perhalogen substituovaný C_1-C_{10} alkyl nebo kombinace se substituentem R^1 a kruhem z atomů uhlíku, ke kterému jsou substituenty R^1 a R^c vázány, za vzniku 5-členného nebo 6-členného cykloalkylového, arylového nebo hetarylového kruhu s 0 – 2 členy vybranými z O, N a S;

Vynález se také vztahuje na sloučeniny výše popsaného obecného vzorce I a zahrnuje pyrazoly, izoxazoly, thiofeny, furany a thiadiazoly. Z podrobnějšího hlediska zahrnují pyrazolylmočoviny vzorce II



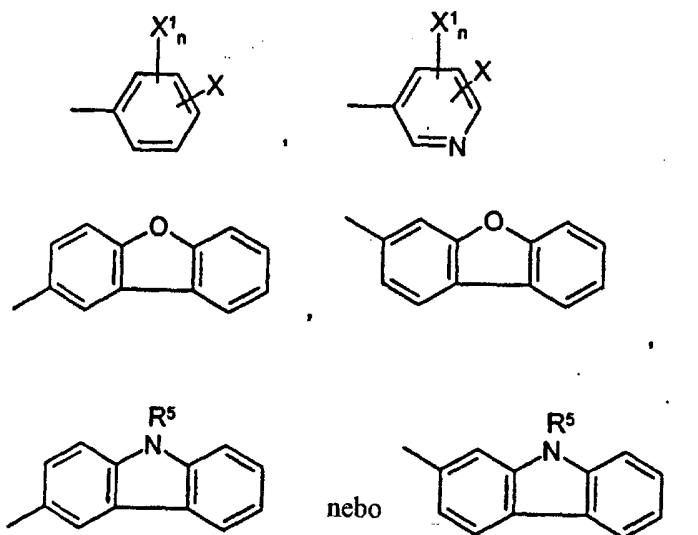
(II)

kde substituenty R^2 , R^1 a B jsou definovány výše;
a obě 5,3- a 3,5-izoxazolylmočoviny vzorců



kde substituenty R^1 a B jsou také definovány výše.

Komponenta B pro tyto sloučeniny je aromatická kruhová struktura mající 1 – 3 kruhy vybraná ze skupiny sestávající z:

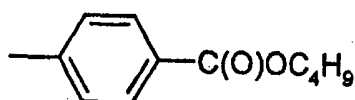


která je nesubstituována nebo substituována halogenem až na perhalogenovou substituci. Zde uvedené substituenty R^5 a $R^{5'}$ jsou definovány výše, index $n = 0 - 2$ a každý substituent X^1 je nezávisle vybrán ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5R^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu.

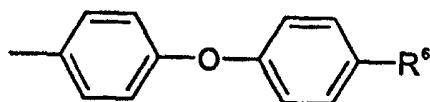
Substituent X je vybrán ze skupiny sestávající z $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^{5'}$, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$, kde Y a Ar jsou definovány výše. Pokud X je substituovaná skupina, jak je uvedeno výše, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z –

CN, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce, kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou definovány výše.

Komponenty B podléhají následujícím výhradám spočívajícím v tom, že tam, kde substituent R^1 je t-butyl a substituent R^2 je methyl pro pyrazolylmočoviny není B sloučenina vzorce

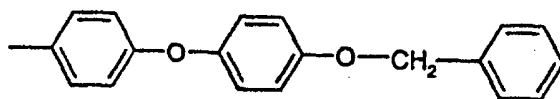


tam, kde substituent R^1 je t-butyl pro 5,3-izoxazolylmočoviny není B sloučenina vzorce

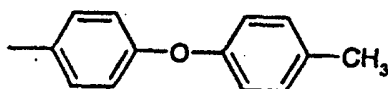


kde substituent R^6 je $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-\text{t-butyl}$, $-\text{O}-\text{n-pentyl}$, $-\text{O}-\text{n-butyl}$, $-\text{O}-\text{propyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ nebo $-\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$.

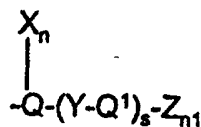
tam, kde substituent R^1 je t-butyl pro 3,5-izoxazolmočoviny není B sloučenina vzorce



a tam, kde substituent R^1 je $-\text{CH}_2\text{-t-butyl}$ pro 3,5-izoxazolylmočoviny není B sloučenina vzorce



Výhodné pyrazolylmočoviny, 3,5-izoxazolylmočoviny a 5,3-izoxazolylmočoviny jsou ty, ve kterých B je sloučenina vzorce



kde Q, Q^1 , X, Z, Y, indexy n, s a n_1 jsou definovány výše.

Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné pyrazolmočoviny ty, ve kterých Q je fenyl nebo pyridinyl, Q^1 je pyridinyl, fenyl nebo benzothiazolyl, Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, -

$\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$ a Z je H, $-\text{SCH}_3$ nebo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_p\text{H}_{2p+1}$, kde index p je 1 – 4, n = 0, s = 1 a $n_1 = 0 - 1$. Specifické příklady výhodných pyrazolyльмоčovín zahrnují:

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(3-methylaminokarbonylfenyl)-oxyfenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4 pyridinyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)thiomethyl)-fenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)methyloxy)fenyl)-моčovinu;

N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)-моčovinu;

N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl)моčovinu;

N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl) моčovinu;

N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl) моčovinu;

N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl) моčovinu; a

N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl) моčovinu.

Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné 3,5-izoxazolyльмоčoviny ty, ve kterých Q je fenyl nebo pyridinyl, Q^1 je fenyl, benzothiazolyl nebo pyridinyl, Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}_2-$, Z je $-\text{CH}_3$, Cl, $-\text{OCH}_3$ nebo $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, n = 0, s = 1 a $n_1 = 0 - 1$. Specifické příklady výhodných 3,5-izoxazolyльмоčovín zahrnují:

N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)моčovinu;

N-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-acetylfenyl)oxy)pyridinyl)моčovinu;

N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methylfenyl)oxyfenyl)-močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-methoxyfenyl)oxy)-pyridinyl)močovinu;
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)-močovinu;
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)-močovinu;
N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močovinu; a
N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močovinu.

Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné 5,3-izoxazolylmočoviny ty, ve kterých Q je fenyl nebo pyridinyl, Q¹ je fenyl, benzothiazolyl nebo pyridinyl, Y je -O-, -S- nebo -CH₂-, X je CH₃ a Z je -C(O)NH-, C_pH_{2p+1}, kde index p je 1 - 4, -C(O)CH₃, -CH₃, -OH, -OC₂H₅, -

CN, fenyl nebo $-OCH_3$, index $n = 0$ nebo 1 , $s = 0$ nebo 1 a $n1 = 0$ nebo 1 . Specifické příklady výhodných 5,3-izoxazolylmočovín zahrnují:

- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-acetylfenyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-benzoylfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylaminokarbonylfenyl)-thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(1,2-methylenedioxy)fenyl)-oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(2-methyl-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močovinu;

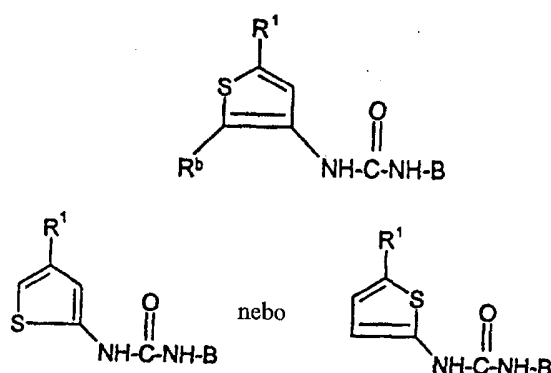
N-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močovinu;

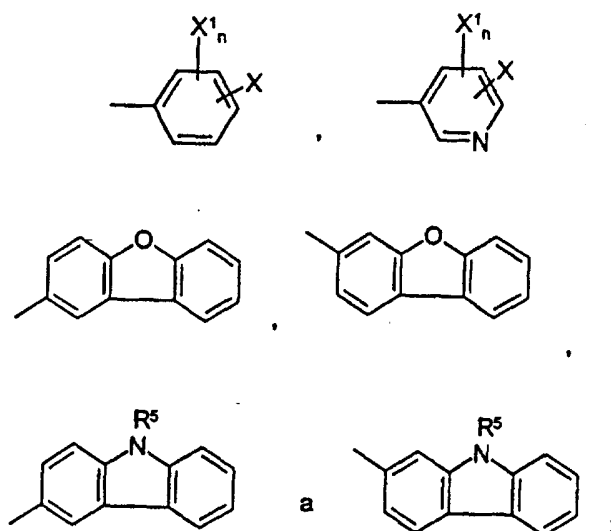
N-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu; a

N-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)oxyfenyl)močovinu,

Dodatečně zahrnuté jsou thienylmočoviny vzorců



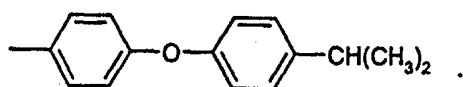
kde substituenty R^1 , R^b a B jsou definovány výše. Výhodné komponenty B pro thienylmočoviny tohoto vynálezu mají aromatické kruhové struktury vybrány ze skupiny sestávající z:



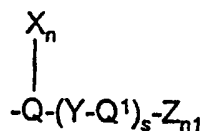
Tyto aromatické kruhové struktury mohou být nesubstituovány nebo substituovány halogenem až na perhalogen. Substituenty X^1 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající

z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$. Substituenty X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{aryl}$, $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{alkaryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{13}\text{heteroaryl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{23}\text{alkheteroaryl}$ a substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkoxy}$ skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cykloalkyl}$, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{aryl}$, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}\text{alkaryl}$, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}\text{heteroaryl}$, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}\text{alkheteroaryl}$ a $-\text{Y-Ar}$. Pokud X je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce. Části substituentů R^5 , $\text{R}^{5'}$, Y a Ar jsou definovány výše a index $n = 0 - 2$.

Komponenty B podléhají následujícím výhradám spočívajícím v tom, že tam, kde substituent R^1 je t-butyl a substituent R^b je H pro 3-thienylmočoviny není B sloučenina vzorce



Výhodné thienylmočoviny zahrnují ty, ve kterých B je sloučenina vzorce



a Q, Q^1 , Y, X, Z, indexy n, s a n_1 jsou definovány výše. Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné thienylmočoviny ty, ve kterých Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$, Z je $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{OCH}_3$, $n = 0$, $s = 0$ nebo 1 a $n_1 = 0 - 2$. Specifické příklady výhodných thienylmočoviny zahrnují:

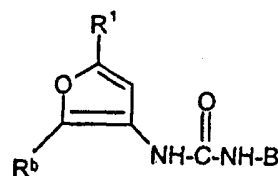
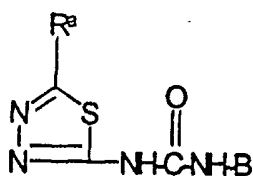
- N*-(3-Izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-acetylfenyl)oxy)pyridinyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
- N*-(3-*terc*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;

N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methylfenyl)-oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-methoxyfenyl)-oxy)pyridinyl)močovinu;
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)-oxyfenyl)močovinu;
 a
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu.

Výhodné thiofeny zahrnují:

N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močovinu;
N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(3-methylfenyl)oxyfenyl)močovinu; a
N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl) močovinu; a

Zahrnuty jsou také thiadiazolylmočoviny a furylmočoviny vzorců:

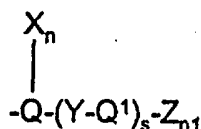


kde substituenty R^a , R^b , R^1 a B jsou definovány výše. Thiadiazolylmočoviny a furylmočoviny mají výhodně aromatickou kruhovou strukturu pro B identickou k pyrazolylmočovínám, thienylmočovínám a izoxazolylmočovínám uvedeným výše. Takové kruhové struktury mohou být nesubstituovány nebo substituovány halogenem až na perhalogenovou substituci a každý substituent X^1 je nezávisle vybrán ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-CN$, $-NO_2$, $-OR^5$, a C_{1-10} alkylu. Substituenty X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-SR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, substituovaného C_2-C_{10} alkenylu, substituované C_1-C_{10} alkoxy skupiny, C_3-C_{10} cykloalkylu, $-C_6-C_{14}$ arylů, $-C_7-C_{24}$ alkarylů, C_3-C_{13} heteroarylů, C_4-C_{23} alkheteroarylů a substituovaného C_1-C_{10} alkylu, substituovaného C_3-C_{10} cykloalkylu, substituovaného arylu, substituovaného

alkarylu, substituovaného heteroarylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu a $-Y-Ar$. Každý ze substituentů R^5 , $R^{5'}$ a Ar jsou definovány výše, index $n = 0 - 2$ a substituenty na X , kde X je substituovaná skupina, jsou definovány výše pro pyrazolylmočoviny, izoxazolylmočoviny a thienylmočoviny.

Tento vynález se také vztahuje na farmaceutické přípravky, které zahrnují sloučeniny popsané výše a fyziologicky přijatelný nosič.

Výhodné furylmočoviny a thiadiazolmočoviny zahrnují ty, ve kterých B je sloučenina vzorce



a Q , Q^1 , X , Y , Z , indexy index n , s a $n1$ jsou definovány výše. Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné thiadiazolylmočoviny ty, ve kterých Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je $-O-$ nebo $-S-$, $n = 0$, $s = 1$ a $n1 = 0$. Specifické příklady výhodných thiadiazolylmočovinn zahrnují:

N-(5-*terc*-Butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-Butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(2-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl)močovinu;

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(2-methyl-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močovinu; a

N-(5-(1,1-dimethylprop-1-yl)-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(3-karbamoylfenyl)oxyfenyl)močovinu,

Z podrobnějšího hlediska zahrnují výhodné furylmočoviny ty, ve kterých Q je fenyl, Q¹ je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, Z je -Cl nebo -OCH₃, s = 0 nebo 1, n = 0 a n1 = 0 - 2.

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 sírová, kyselina orthofosforečná, methansulfonová kyselina, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina sukcinová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina fenylactová a kyselina mandlová. 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. Mg²⁺, Ca²⁺ nebo Ba²⁺), 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 proto může 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 popsanych ve vzorci I, které mají inhibiční aktivitu proti rafkinase.

Obecné způsoby přípravy

Sloučeniny vzorce I mohou být připraveny použitím známých chemických reakcí a postupů. Některé z výchozích látek 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 část, která následuje.

Heterocyklické aminy mohou být syntetizovány pomocí způsobů známých v oboru (Katritzky, *et al.* *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1984). March *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed.; John Wiley: New York (1985)). Například 3-substituované-5-aminoizoxazoly (3) je možné připravit reakcí hydroxylaminu s α -kyanoketonem (2), jak je ukázáno ve schéma I. Kyanoketon 2 se připraví reakcí iontu acetamidu s příslušným acylderivátem, takovým jako ester, halogenid kyseliny nebo anhydrid kyseliny. Reakce kyanoketonu s hydrazinem ($R^2=H$) nebo monosubstituovaného hydrazinu poskytne 3-substituovaný-5-aminopyrazol nebo 1,3-disubstituovaný-5-aminopyrazol (5). Pyrazoly nesubstituované na *N*-1 ($R^2=H$) mohou být acylovány na *N*-1, např. použitím di-*tert*-butyldikarbonátu, k získání pyrazolu 7. Podobně reakce nitrilu 8 s -thioacetátem poskytně 5-substituované-3-amino-2-thiofenkarboxylát (9, Ishizaki *et al.* JP 6025221). Dekarboxylace esteru 9 může být docílena chráněním aminu, např. jako *tert*-butoxykarbamát (BOC) (10), a následně saponifikací a reakcí s kyselinou. Pokud se použije chránění BOC, může být dekarboxylace doprovázena sejmutím chránicí skupiny poskytující substituovanou 3-thiofenamonnou sůl 11. Jiným způsobem lze amonnou sůl 11 připravit přímo generací přes saponifikaci esteru 9 následovanou reakcí s kyselinou.

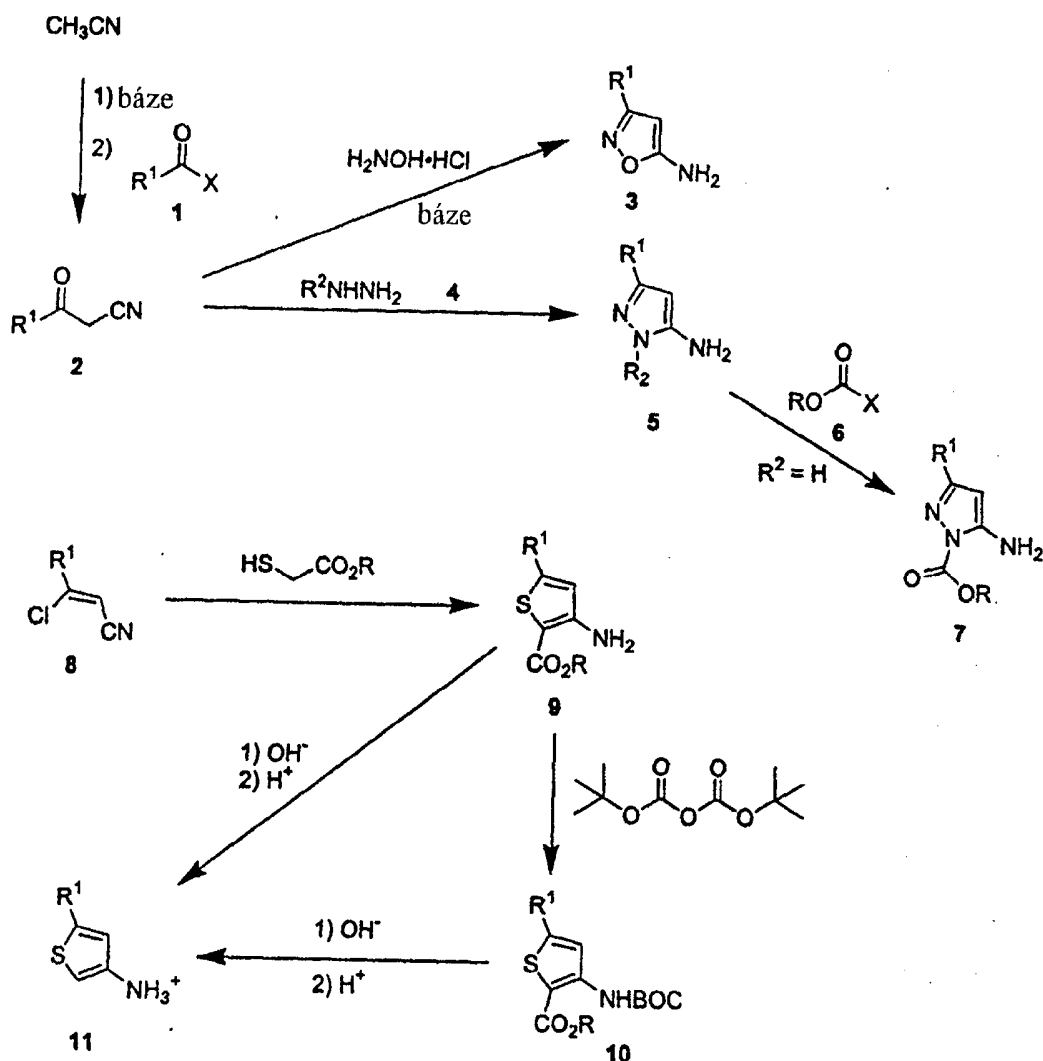


Schéma I. Vybrané obecné způsoby pro syntézu heterocyklického aminu

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 II, jsou arylaminy obecně syntetizovány redukcí nitroarylů použitím kovových katalyzátorů, takových jako Ni, Pd nebo Pt a H_2 nebo agens transferující hydrid, 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 LiAlH_4 (Seyden-Penne. *Reductions by the Alumino- 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)).

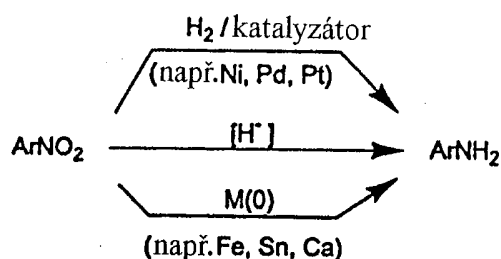
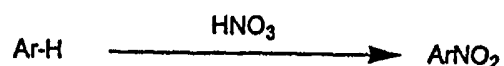


Schéma II Redukce nitroarylů na arylaminy

Nitraryly jsou obecně formovány elektrofilní aromatickou nitrací použitím HNO_3 nebo alternativního zdroje NO_2^+ . 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 III) nebo fenoxid. Nitroaryly mohou také podléhat kuplovacím reakcím Ullmanova typu (Schéma III).

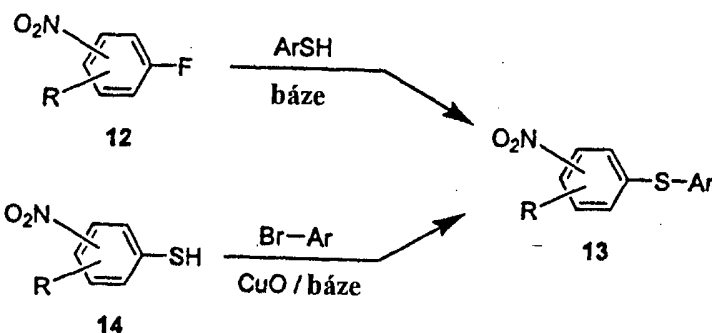


Schéma III Vybraná nukleofilní aromatická substituce použitím nitroarylů

Jak je uvedeno ve schéma IV, vzniku močovín se může týkat reakce heteroarylizokyanátu (17) s arylaminem (16). Heteroarylizokyanát může být syntetizován z heteroarylaminu reakcí s fosgenem nebo 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 21 se zdrojem azidu a následným přesmykem poskytne izokyanát. Korespondující karboxylová kyselina (22) může být podrobena Curtiovým přesmykům použitím difenylfosforylazidu (DPPA) nebo podobného reagens. Močovina může být také generována reakcí arylizokyanátu (20) s heterocyklickým aminem.

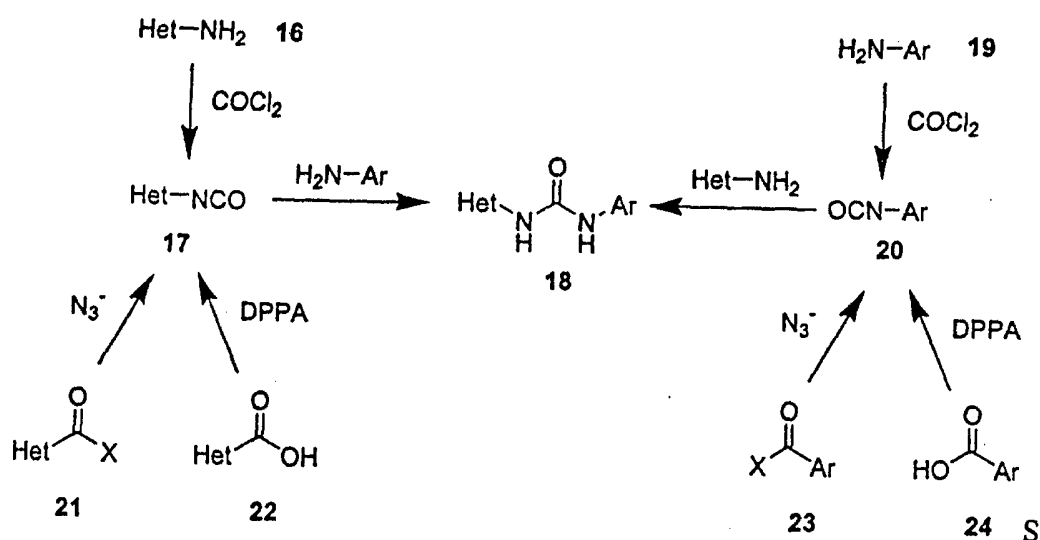


Schéma IV Vybrané způsoby vzniku močoviny (Het = heterocykl)

1-Amino-2-heterocyklické estery karboxylové kyseliny (znázorněné příkladem thiofenu 9, schéma V) mohou být konvertovány přes saponifikaci a následně reakcí s fosgenem nebo ekvivalentem fosgenu na anhydridy podobné isatové kyselině (25). Reakce anhydridu 25 s arylaminem může generovat kyselinu 26, která může spontánně dekarboxylovat nebo může být izolována. Pokud je izolována, může být dekarboxylace kyseliny 26 indukována zahříváním.

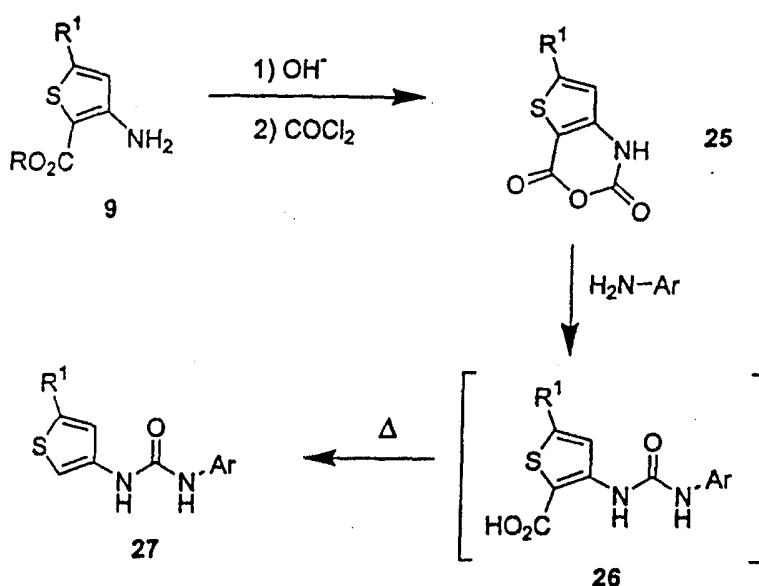


Schéma V Vznik močovin přes anhydridy podobné isatové kyselině

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

Vynález také zahrnuje farmaceutické přípravky zahrnující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli a fyziologicky přijatelný nosič.

Sloučeniny mohou být aplikovány perorálně, místně, parenterálně, inhalací nebo sprejem nebo sublingválně, rektálně nebo vaginálně v dávkovacích jednotkách formulací. Termín „aplikace injekcí“ zahrnuje intravenózní, 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. Takové přípravky mohou obsahovat jeden nebo více agens vybrané ze skupiny sestávající 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 použití mohou být pevné želatinové kapsle, kde aktivní složka je přimíchána s inertním pevným ředícím roztokem, např. uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem, nebo mohou být měkké želatinové kapsle, 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 suspenzační 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 alkylenoxidu 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, suspenzačním

prostředkem a jedním nebo více konzervačními látkami. Vhodné dispergátory nebo detergenty a suspenzační prostředky jsou znázorněny na výše uvedených příkladech. Mohou být také přítomny další excipienty, např. sladidla, chuťové přísady a barvicí látky.

Sloučeniny mohou být také ve formě bezvodých tekutých formulací, např. olejovité suspenze, které mohou být formulovány suspendováním aktivních složek v rostlinném oleji, např. podzemnicovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo arašidovém 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. tekutý 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 agens zvyšující penetraci může být kombinován s dodatečnými přísadami známými odborné veřejnosti, takové jako látky matrice a 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 dopravy 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 dopravy 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, *terc*butyl nebo monoglycerinestery kyseliny octové, kyseliny kapronové, kyseliny laurové, kyseliny myristové, kyseliny stearové nebo kyseliny palmitové, nebo diestery nasycených nebo nenasycených dikarboxylových kyselin s celkovým počtem atomů uhlíku až 24, takové jako diizopropyladipát, diizobutyladipát, diizopropylsebakát, diizopropylmaleát nebo 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 až 24, derivátů fosfatidylu, terpenů, amidů, ketonů, močovin a jejich derivátů, a etherů.

Vhodná pojiva pro transdermální systémy dopravy 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 rektální aplikaci 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.

Nicméně je jasné, že specifická hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících aktivitu používané specifické sloučeniny, věku, tělesné váze, celkovém zdraví pacienta, pohlaví a životosprávě pacienta, době podání, způsobu podání a míře exkrece, léků používaných v kombinaci a vážnosti stavu probíhající terapie.

Veškeré údaje všech přihlášek, patentů a publikací citovaných výše a níže jsou zde doplněny jako odkaz, včetně dočasné přihlášky Attorney Docket Bayer 8 V1, udělené 22 prosince 1997 jako SN 08/966,343 a upravené 22 prosince 1998.

Sloučeniny 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.

Příklady provedení

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 mmHg.

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

Technicky čistá 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 v 10% 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 (HRMS) byla obdržena buď jako hmotnostní spektra nárazy 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 hmotnostní spektra 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 přemístováno od 0 – 1,5 amps v 10 s a drženo 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 – elektrosprayová hmotnostní spektra (HPLC ES-MS) byla obdržena použitím přístroje Hewlett-Packard 1100 HPLC vybaveného kvarterní pumpou, měnitelným detektorem vlnové délky, sloupcem C-18 a hmotnostním spektrometrem Finnigan LCQ s iontovou pastí a s elektrosprayovou ionizací. Spektra byla snímána od 120 – 800 amu

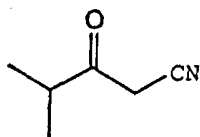
použitím měnitelného iontového času podle počtu iontů ve zdroji. Plynová chromatografie – iontově selektivní hmotnostní spektra (GC-MS) byla obdržena pomocí plynového chromatografu Hewlett Packard 5890 vybaveného sloupcem HP-1 methylsilikonu (povrchová vrstva 0,33 mM; 25 m x 0,2 mm) a hmotnostně selektivního detektoru Hewlett Packard 5971 (ionizační energie 70 eV).

Elementární analýza byla provedena v Robertson Microlit Labs, Madison NJ. Všechny sloučeniny zobrazené NMR spektry, LRMS a buď elementární analýzou anebo HRMS se shodují s určenou strukturou.

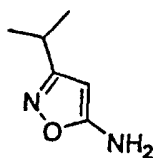
Seznam zkratk a akronymů

AcOH	kyselina octová
anh	bezvodý
BOC	<i>tert</i> -butoxykarbonyl
conc	koncentrovaný
dec	rozklad
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMF	<i>N,N</i> -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 heterocyklických aminů
 A2. Obecná syntéza 5-amino-3-alkylizoxazolů

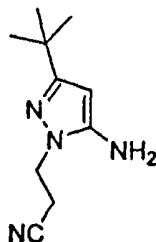


Krok 1. **3-Oxo-4-methylpentannitril:** Kašovitá směs hydridu sodného (60% v minerálním oleji; 10,3 g, 258 mmol) v benzenu (52 ml) se zahřívá při teplotě 80 °C po dobu 15 min, pak se přidává po kapkách přes přidavnou nálevku roztok acetonitrilu (13,5 ml, 258 mmol) v benzenu (52 ml) následovaný ethylizobutyrátem (15 g, 129 mmol) v benzenu (52 ml). Reakční směs se zahřívá přes noc, pak se ochladí ledovou vodní lázní a zhasí přidáním 2-propanolu (50 ml) a následně přidáním vody přes přidavnou nálevku (50 ml). Organická vrstva se separuje a dá stranou. Do vodné vrstvy se přidá EtOAc (100 ml) a výsledná směs se za míchání okyselí na přibližně pH 1 (konc. HCl). Výsledná vodná vrstva se extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Organické vrstvy se kombinují s výchozí organickou vrstvou, suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu k získání α-kyanoketonu ve formě žlutého oleje, který se použije v příštím kroku bez další purifikace.



Krok 2. **5-Amino-3-izopropylizoxazol:** Hydroxylaminhydrochlorid (10,3 g, 148 mmol) se pomalu přidává do ledově studeného roztoku NaOH (25,9 g, 645 mmol) ve vodě (73 ml) a výsledný roztok se nalije za míchání do roztoku surového 3-oxo-4-methylpentannitrilu. Výsledný žlutý roztok se zahřívá při teplotě 50°C po dobu 2,5 hodin k vytvoření méně hustého žlutého oleje. Horká reakční směs se bez chlazení ihned extrahuje CHCl₃ (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu. Výsledná olejovitá, žlutá, tuhá látka se odfiltruje přes vrstvu silikagelu (10% aceton/90% CH₂Cl₂) k získání požadovaného izoxazolu ve formě žlutého oleje (11,3 g, 70%): Teplota tání 63-65°C; TLC R_f (5% aceton/95% CH₂Cl₂) 0,19; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4,12 (d, J=7,0 Hz, 6H), 2,72 (sept, J=7,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,44 (s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 127 ((M + H)⁺; 67%).

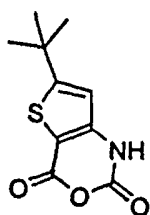
A3. Obecný způsob přípravy 5-amino-1-alkyl-3-alkylpyrazolů



5-Amino-3-*tert*-butyl-1-(2-kyanoethyl)pyrazol: Roztok 4,4-dimethyl-3-oxopentannitrilu (5,6 g, 44,3 mmol) a 2-kyanoethylhydrazinu (4,61 g, 48,9 mmol) v EtOH (100 ml) se zahřívá při refluxní teplotě přes noc, v průběhu které TLC analýza indikuje neúplné proběhnutí reakce. Směs se koncentruje za redukováného tlaku a zbytek se filtruje přes vrstvu silikagelu (gradient 40% EtOAc/60%hexanů až 70% EtOAc/30%hexanů) a výsledná látka se trituruje (Et₂O/hexany) k získání požadovaného produktu (2,5 g, 30%): TLC (30% EtOAc/70% hexan) R_f 0,31; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,13 (s, 9H), 2,82 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 4,04 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 5,12 (br s, 2H), 5,13 (s, 1H).

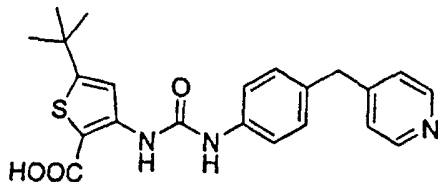
A4. Syntéza 3-Amino-5-alkylthiofenů

A4a. Syntéza 3-Amino-5-alkylthiofenů tepelnou dekarboxylací thiofenkarboxylových kyselin

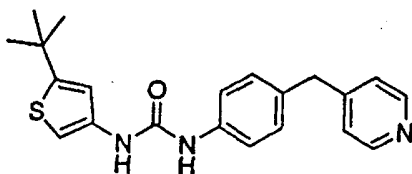


Krok 1. **7-*tert* Butyl-2H-thieno[3,2-*d*]oxazin-2,4(1H)-dion:** Směs methyl-(3-amino-5-*tert*-butylthiofenkarboxylátu) (7,5 g, 35,2 mmol) a KOH (5,92 g) v MeOH (24 ml) a vodě (24 ml) se míchá při teplotě 90°C po dobu 6 hodin. Reakční směs se koncentruje za redukováného tlaku a zbytek se rozpustí ve vodě (600 ml). Po kapkách se v průběhu 2 hodin přidává fosgen (20% v toluenu, 70 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě přes noc a výsledný

precipitát se trituruje (aceton) k získání požadovaného anhydridu (5,78 g, 73%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,48 (s, 1H), 6,75 (s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 226 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

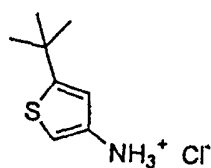


Krok 2. ***N*-(5-*tert*-Butyl-2-karboxy-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylmethyl)fenyl)-močovina:** Roztok 7-*tert*-butyl-2H-thieno[3,2-*d*]oxazin-2,4(1H)-dion (0,176 g, 0,78 mmol) a 4-(4-pyridinylmethyl)anilin (0,144 g, 0,78 mmol) v THF (5 ml) se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 25 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se výsledná tuhá látka trituruje Et_2O k získání požadované močoviny (0,25 g, 78%): Teplota tání 187-189°C; TLC (50% EtOAc/50% petrolether) R_f 0,04; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 7,15 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,20 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,80 (s 1 H), 8,45 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H) 9,55 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 12,50 (br s, 1 H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 410 ($(\text{M}+\text{H})^+$; 20%).



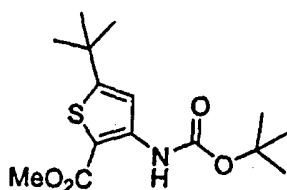
Krok 3. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylmethyl)fenyl)močovina:** Baňka obsahující *N*-(5-*tert*-butyl-2-karboxy-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylmethyl)fenyl)močovinu (0,068 g, 0,15 mmol) se zahřívá při teplotě 199°C v olejové lázni. Po zastavení vyvíjení plynu se látka ochladí a purifikuje preparativní HPLC (sloupec C-18; gradient 20% CH_3CN /79,9% H_2O /0,1 % TFA až 99,9% H_2O /0,1 %TFA) k získání požadovaného produktu (0,024 g, 43%): TLC (50% EtOAc/50% petrolether) R_f 0,18; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,33 (s, 9H), 4,12 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,17 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7,69 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 8,75 (s, 1H); EI-MS m/z 365 (M^+).

A4b. Syntéza 3-Amino-5-alkylthiofenů z 3-Amino-5-alkyl-2-thiofenkarboxylátů



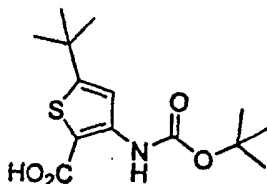
5-*tert*-Butyl-3-thiofenamoniumchlorid: Do roztoku methyl-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-thiofen-karboxylátu) (5,07 g, 23,8 mmol, 1,0 ekviv.) v EtOH (150 ml) se přidá NaOH (2,0 g, 50 mmol, 2,1 ekviv.). Výsledný roztok se zahřívá pře refluxní teplotě po dobu 2,25 hodin. Koncentrovaný roztok HCl (přibližně 10 ml) se přidává po kapkách za stálého míchání a začne se uvolňovat plyn. Pokračuje se s mícháním po dobu 1 hodiny, pak se roztok koncentruje za redukováného tlaku. Bílý zbytek se suspenduje v EtOAc (150 ml) a k rozpuštění se přidá nasycený roztok NaHCO₃ (150 ml). Organická vrstva se promyje vodou (150 ml) a nasyceným roztokem NaCl (150 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukováného tlaku k získání požadované amonné soli ve formě žlutého oleje 3,69, 100%). Tato látka se použije přímo bez další purifikace při formování močoviny.

A4c. Syntéza 3-Amino-5-alkylthiofenů z *N*-BOC 3-Amino-5-alkyl-2-thiofenkarboxylátů

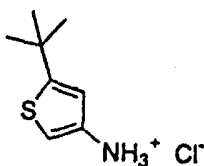


Krok 1. Methyl-(3-(*tert*-Butoxykarbonylamino)-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylát): Do roztoku methyl-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylátu) (150 g, 0,70 mol) v pyridinu (2,8 l) při teplotě 5°C se přidává di-*tert*-butyldikarbonát (171,08 g, 0,78 mol, 1,1 ekviv.) a *N,N*-dimethylaminopyridin (86 g, 0,70 mol, 1,00 ekviv.) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 7 dnů. Výsledný tmavý roztok se koncentruje za redukováného tlaku (přibližně 0,4 mmHg) při teplotě přibližně 20°C. Výsledná červená tuhá látka se rozpustí v CH₂Cl₂ (3 l) a postupně promyje 1M roztokem H₃PO₄ (2 x 750 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (800 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 800 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledná oranžová tuhá látka se rozpustí v absolutním EtOH (2 l)

zahřátím na teplotu 49 °C, pak se nechá reagovat s vodou (500 ml) k získání požadovaného produktu ve formě bělavé tuhé látky (163 g, 74%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 314 ((M+H) $^+$, 45%).



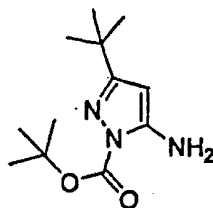
Krok 2. 3-(*tert*-Butoxykarbonylamino)-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylová kyselina:
Do roztoku methyl-(3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylátu) (90,0 g, 0,287 mol) v THF (630 ml) a MeOH (630 ml) se přidá roztok NaOH (42,5 g, 1,06 ml) ve vodě (630 ml). Výsledná směs se zahřívá při teplotě 60°C po dobu 2 hodin, koncentruje za redukováného tlaku na přibližně 700 ml a ochladí na 0°C. Hodnota pH se upraví 1,0N roztokem HCl (přibližně 1 l) na přibližně 7, zatímco vnitřní teplota se udržuje na přibližně 0°C. Výsledná směs se nechá reagovat s EtOAc (4 l). Hodnota pH se upraví 1,0 N roztokem HCl (500 ml) na přibližně 2. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem NaCl (4 x 1,5 l), suší (Na_2SO_4) a koncentruje na přibližně 200 ml za redukováného tlaku. Zbytek se nechá reagovat s hexany (1 l) k formování světle růžové látky (41,6 g). Opětovné zpracování matečného roztoku koncentrací za tvorby precipitátu poskytne další produkt (38,4 g, 93% celkový výtěžek): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,94 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 7,73 (s, 1H), 9,19 (br s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 300 ((M+H) $^+$, 50%).



Krok 3. Chlorid 5-*tert*-Butyl-3-thiofenamonný: Roztok 3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny (3,0 g, 0,010 mol) v dioxanu (20 ml) se nechá reagovat s roztokem HCl (4,0 M v dioxanu, 12,5 ml, 0,050-mol, 5,0 ekviv.) a výsledná směs se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 2 hodin. Výsledný kašovitý roztok se za tvorby precipitátu ochladí na pokojovou teplotu. Kašovitá směs se zředí EtOAc (50 ml)

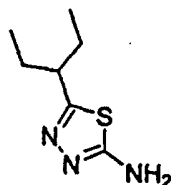
a ochladí na teplotu -20°C . Výsledná pevná látka se spojí a suší přes noc za redukováného tlaku k získání požadované soli ve formě bělavé bílé látky (1,72 g, 90%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (s, 9H), 6,84 (d, $J=1,48$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 10,27 (br s, 3H),

A5. Obecný způsob syntézy pyrazolů chráněných BOC



5-Amino-3-*tert*-butyl-*N*^t-(*tert*-butoxykarbonyl)pyrazol: Do roztoku 5-amino-3-*tert*-butylpyrazolu (3,93 g, 28,2 mmol) v CH_2Cl_2 (140 ml) se najednou přidá di-*tert*-butyldikarbonát (6,22 g, 28,5 mmol). Výsledný roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 13 hodin, pak zředí EtOAc (500 ml). Organická vrstva se promyje vodou (2 x 300 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje za redukováného tlaku. Tuhý zbytek se trituruje (100 ml hexany) k získání požadovaného karbamátu (6,26 g, 92%): Teplota tání $63-64^{\circ}\text{C}$; TLC R_f (5% aceton/95% CH_2Cl_2); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,15 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 5,22 (s, 1H), 6,11 (s, 2H); FAB-MS m/z (($\text{M}+\text{H}$)⁺).

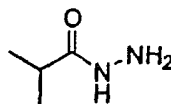
A6. Obecný způsob syntézy 2-aminothiadiazolů



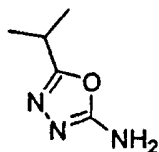
2-Amino-5-(1-(1-ethyl)propyl)thiadiazin: Do koncentrované kyseliny sírové (9,1 ml) se přidá 2-ethylbutyrová kyselina (10,0 g, 86 mmol, 1,2 ekviv.). Do této směsi se pomalu přidá thiosemikarbazid (6,56 g, 72 mmol, 1 ekviv.). Reakční směs se zahřívá při teplotě 85°C po dobu 7 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s koncentrovaným roztokem NH_4OH dokud se nestane bazickým. Výsledné tuhé látky se filtrují k získání produktu 2-amino-5-(1-(1-ethyl)propyl)thiadiazinu, který se izoluje vakuovou filtrací ve formě béžové

tuhé látky. (6,3 g, 51%): Teplota tání 155-158°C; TLC (5% MeOH/ 95% CHCl₃) R_f 0,14; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,80 (t, J=7,35 Hz, 6H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 7,00 (br s, 2H); HPLC ES-MS *m/z* 172 ((M+H)⁺).

A7. Obecný způsob syntézy 2-aminooxadiazolů

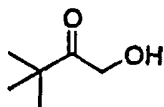


Krok 1. **Hydrazid izomásečné kyseliny:** Roztok methylizobutyrate (10,0 g) a hydrazinu (2,76 g) v MeOH (500 ml) se zahřívá při refluxní teplotě přes noc, pak míchá při teplotě 60 °C po dobu 2 týdnů. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za redukovaného tlaku k získání hydrazidu izomásečné kyseliny ve formě žlutého oleje (1,0 g, 10%), který se použije v příštím kroku bez další purifikace.

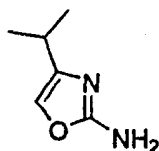


Krok 2. **2-Amino-5-izopropoxydiazol:** Do směsi hydrazidu izomásečné kyseliny (0,093 g), KHCO₃ (0,102 g) a vody (1 ml) v dioxanu (1 ml) při pokojové teplotě se přidá bromkyanu (0,10 g). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 5 hodin a míchá při pokojové teplotě po dobu 2 dnů, pak se nechá reagovat s CH₂Cl₂ (5 ml). Organická vrstva se promyje vodou (2 x 10 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku k získání 2-amino-5-izopropoxydiazolu ve formě bílé tuhé látky: HPLC ES-MS *m/z* 128 ((M+H)⁺).

A8. Obecný způsob pro syntézu 2-aminooxazolů

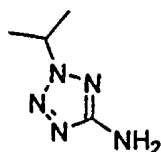


Krok 1. **3,3-Dimethyl-1-hydroxy-2-butanon:** Nezředěný vzorek 1-brom-3,3-dimethyl-2-butanonu (33,3 g) při teplotě 0°C se nechá reagovat s 1N roztokem NaOH, pak míchá po dobu 1 hodiny. Výsledná směs se extrahuje s EtOAc (5 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (Na₂SO₄) a koncentrují za redukovaného tlaku k získání 3,3-dimethyl-1-hydroxy-2-butanonu (19 g, 100%), který se použije v příštím kroku bez další purifikace.



Krok 2. **2-Amino-4-izopropyl-1,3-oxazol:** Do roztoku 3,3-dimethyl-1-hydroxy-2-butanonu (4,0 g) a kyanimidu (50% w/w, 2,86 g) v THF (10 ml) se přidá 1N roztok NaOAc (8 ml) a následně hydroxid tetra-n-butylamonný (0,4 M, 3,6 ml), pak 1N roztok NaOH (1,45 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Výsledná organická vrstva se separuje, promyje vodou (3 x 25 ml) a vodná vrstva se extrahuje Et₂O (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se nechají reagovat s 1N roztokem NaOH dokud se nestane bazickým, pak se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se suší (Na₂SO₄) a koncentrují za redukovaného tlaku k získání 2-Amino-4-izopropyl-1,3-oxazolu (1,94 g, 41%): HPLC ES-MS *m/z* 141 ((M+H)⁺).

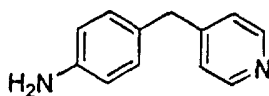
A9. Způsob pro syntézu substituovaných-5-aminotetrazolů



Do roztoku 5-aminotetrazolu (5 g), NaOH (2,04 g) a vody (25 ml) v EtOH, (115 ml) při refluxní teplotě se přidá 2-brompropan (5,9g). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 6 dnů, pak ochladí na pokojovou teplotu a koncentruje za redukovaného tlaku. Výsledná vodná směs se promyje CH₂Cl₂ (3 x 25 ml), pak koncentruje za redukovaného tlaku za pomoci lyofilizátoru k získání směsi 1- a 2-izopropyl-5-aminotetrazolu (50%), který se použije v příštím kroku bez další purifikace.: HPLC ES-MS *m/z* 128 ((M+H)⁺).

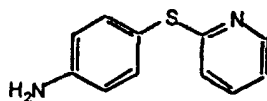
B. Obecné způsoby syntézy substituovaných anilinů

B1. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes hydrogenaci nitroarenu



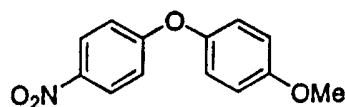
4-(4-Pyridinylmethyl)anilin: Do roztoku 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu (7,0 g, 32,68 mmol) v EtOH (200 ml) se přidá 10% Pd/C (0,7 g) a výsledná kašovitá směs se protřepává pod atmosférou H_2 (50 psi) použitím Parrova třepacího stroje. Po 1 hodině, TLC a 1H NMR alikvótního podílu indikuje ukončenou reakci. Směs se filtruje přes slabou 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 ke vzniku močovin.

B2. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes redukci nitroarenu rozpuštěným kovem

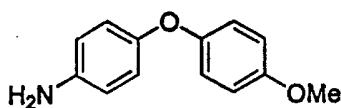


4-(2-Pyridinylthio)anilin: Do roztoku 4-(2-pyridinylthio)-1-nitrobenzenu (Menai ST 3355A; 0,220 g, 0,95 mmol) a H_2O (0,5 ml) v AcOH (5 ml) se přidá železný prášek (0,317 g, 5,68 mmol) a výsledná kašovitá směs se míchá 16 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se zředí EtOAc (75 ml) a H_2O (50 ml),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

B3a. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu způsobem nukleofilní aromatické substituce následované redukcí

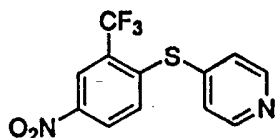


Krok 1. **1-Methoxy-4-(4-nitrofenoxy)benzen:** Do suspenze NaH (95%, 1,50 g, 59 mmol) v DMF (100 ml) při pokojové teplotě se přidá po kapkách roztok 4-methoxyfenolu (7,39 g, 59 mmol) v DMF (50 ml). Reakce se míchá po dobu 1 hodiny, pak se přidá po kapkách roztok 1-fluor-4-nitrobenzenu (7,0 g, 49 mmol) v DMF (50 ml) k formování tmavě zeleného roztoku. Reakce se zahřívá při teplotě 95°C přes noc, pak ochladí na pokojovou teplotu, zhasí 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) a 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⁺).

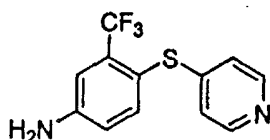


Krok 2. **4-(4-Methoxyfenoxy)anilin:** Do roztoku 1-methoxy-4-(4-nitrofenoxy)benzenu (12,0 g, 49 mmol) v EtOAc (250 ml) se přidá 5% Pt/C (1,5 g) a výsledná kašovitá směs se protřepává pod atmosférou H₂ (50 psi) po dobu 18 hodin. Reakční směs se filtruje za pomoci EtOAc přes vrstvu Celitu® a koncentruje 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⁺).

B3b. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu způsobem nukleofilní aromatické substituce následované redukcí

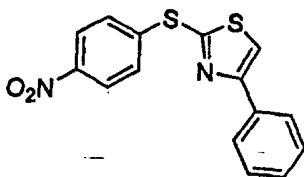


Krok 1. **3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzen:** Roztok 4-merkaptopyridinu (2,8 g, 24 mmol), 2-fluor-5-nitrobenzotrifluoridu (5 g, 23,5 mmol) a uhličitanu draselného (6,1 g, 44,3 mmol) v bezvodém DMF (80 ml) se pod argonem míchá při pokojové teplotě přes noc. Průběh a skončení reakce se indikuje pomocí TLC. Směs se zředí Et₂O (100 ml) a vodou (100 ml) a vodná vrstva se znovu extrahuje Et₂O (2 x 100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Tuhá látka 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).

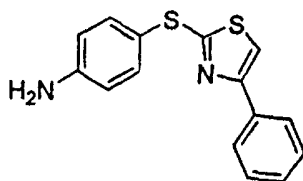


Krok 2. **3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin:** Kašovitá směs 3-trifluormethyl-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzenu (3,8 g, 12,7 mmol), železného prášku (4,0 g, 71,6 mmol), octové kyseliny (100 ml) a vody (1 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Směs se zředí Et₂O (100 ml) a vodou (100 ml). Vodná fáze se upraví 4N roztokem NaOH na pH 4. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují za redukovaného tlaku. Zbytek se filtruje přes vrstvu silikagelu (gradient 50% EtOAc/50% hexanů až 60% EtOAc/40%hexanů) 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).

B3c. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu způsobem nukleofilní aromatické substituce následované redukcí

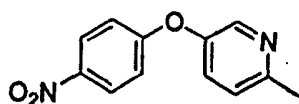


Krok 1. **4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzen:** Roztok 2-merkaptto-4-fenylthiazolu (4,0 g, 20,7 mmol) v DMF (40 ml) se nechá reagovat s 1-fluor-4-nitrobenzenem (2,3 ml, 21,7 mmol) a následně s K_2CO_3 (3,18 g, 23 mmol) a směs se zahřívá při teplotě přibližně 65°C přes noc. Reakční směs se pak zředí EtOAc (100 ml), postupně promyje vodou (100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší ($MgSO_4$) a koncentruje za redukováného tlaku. Tuhý zbytek se trituruje roztokem Et_2O /hexanů 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).

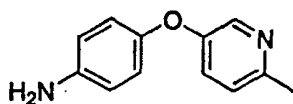


Krok 2. **4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thioanilin:** 4-(2-(4-Fenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzen se redukuje analogickým způsobem k způsobu použitému při přípravě 3-(trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilinu: TLC (25% EtOAc/75% hexan) R_f 0,18; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,89 (br s, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,26-7,53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

B3d. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu způsobem nukleofilní aromatické substituce následované redukcí

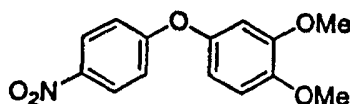


Krok 1. **4-(6-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 5-hydroxy-2-methylpyridinu (5,0 g, 45,8 mmol) a 1-fluor-4-nitrobenzen (6,5 g, 45,8 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se přidá najednou K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin, pak 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.

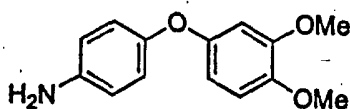


Krok 2. **4-(6-Methyl-3-pyridinyloxy)anilin:** Roztok 4-(6-methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzenu (4,0 g, 17,3 mmol) v EtOAc (150 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,500 g, 0,47 mmol) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balónek) a míchá po dobu 18 hodin při pokojové teplotě. Směs se poté filtruje přes 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^+).

B3e. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

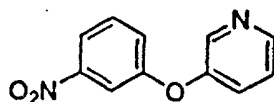


Krok 1. **4-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3,4-dimethoxyfenolu (1,0 g, 6,4 mmol) a 1-fluor-4-nitrobenzenu (700 μ l, 6,4 mmol) v bezvodém DMF (20 ml) se najednou přidá K_2CO_3 (1,8 g, 12,9 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin, poté se ochladí 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 (Na_2SO_4) a koncentrují ve vakuu k získání požadovaného produktu (0,8 g, 54%). Surový produkt se použije v příštím kroku bez další purifikace.

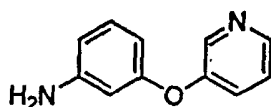


Krok 2. **4-(3,4-Dimethoxyfenoxy)anilin:** Roztok 4-(3,4-dimethoxyfenoxy)-1-nitrobenzenu (0,8 g, 3,2 mmol) v EtOAc (50 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,100 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balónek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje ve vakuu k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,6 g, 75%); EI-MS m/z 245 (M^+).

B3f. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

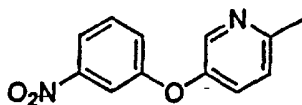


Krok 1. **3-(3-Pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3-hydroxypyridinu (2,8 g, 29,0 mmol), 1-brom-3-nitrobenzenu (5,9 g, 29,0 mmol) a bromidu měďného (5,0 g, 34,8 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se přidá najednou K_2CO_3 (8,0 g, 58,1 mmol). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání 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 zrychlenou chromatografií (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu (2,0 g, 32 %). Tato látka se použije v následujícím kroku bez další purifikace.

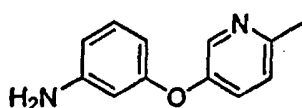


Krok 2. **3-(3-Pyridinyloxy)anilin:** Roztok 3-(3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzenu (2,0 g, 9,2 mmol) v EtOAc (100 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,200 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balónek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu Celitu® a koncentruje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

B3g. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

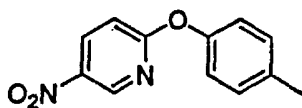


Krok 1. **3-(5-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 3-hydroxy-5-methylpyridinu (5,0 g, 45,8 mmol), 1-brom-3-nitrobenzen (12,0 g, 59,6 mmol) a jodidu měďného (10,0 g, 73,3 mmol) v bezvodém DMF (50 ml) se najednou přidá K_2CO_3 (13,0 g, 91,6 mmol). Směs se zahřívá při refluxní teplotě za stálého míchání po dobu 18 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu. Směs se poté 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%).



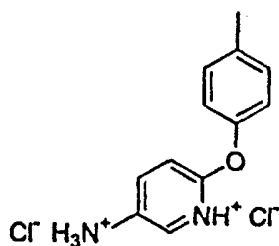
Krok 2. **3-(5-Methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen:** Roztok 3-(5-methyl-3-pyridinyloxy)-1-nitrobenzen (1,2 g, 5,2 mmol) v EtOAc (50 ml) se přidá do 10% Pd/C (0,100 g) a výsledná směs se umístí pod atmosféru H_2 (balónek) a míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs se pak filtruje přes vrstvu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

B3h. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí



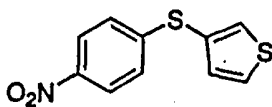
Krok 1. **5-Nitro-2-(4-methylfenoxy)pyridin:** Do roztoku 2-chlor-5-nitropyridinu (6,34 g, 40 mmol) v DMF (200 ml) se přidá 4-methylfenol (5,4 g, 50 mmol, 1,25 ekviv.) a K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol, 1,5 ekviv.). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Výsledná směs se nechá reagovat s vodou (600 ml) 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%).



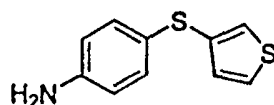
Krok 2. **5-Amino-2-(4-methylphenoxy)pyridindihydrochlorid:** Roztok 5-nitro-2-(4-methylphenoxy)pyridinu (6,94 g, 30 mmol, 1 ekviv) a EtOH (10 ml) v EtOAc (190 ml) se promývá argonem, pak se nechá reagovat 10% Pd/C (0,60 g). Reakční směs se pak umístí pod atmosférou H_2 a silně míchá po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se filtruje přes vrstvu Celitu®. Po kapkách se do filtrátu přidá roztok HCl v Et_2O . K získání požadovaného produktu (7,56 g, 92%) se výsledný precipitát separuje a promyje EtOAc: Teplota tání 208-210°C (dec); TLC (50% EtOAc/50% petrolether) R_f 0,42; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 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%).

B3i. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí



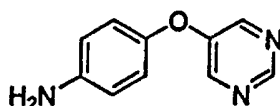
Krok 1. **4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-nitrothiofenu (80% čistý; 1,2 g, 6,1 mmol), 3-bromthiofenu (1,0 g, 6,1 mmol) a oxidu měďnatého (0,5 g, 3,7 mmol) v bezvodém DMF (20 ml) se přidá KOH (0,3 g, 6,1 mmol) a výsledná směs se zahřívá při teplotě 130°C za stálého míchání po dobu 42 hodin, 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^+).



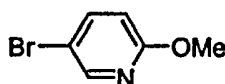
Krok 2. **4-(3-Thienylthio)anilin:** 4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem k způsobu B1.

B3j. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí



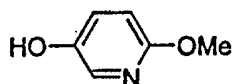
4-(5-Pyrimidin-2-yl)anilin: 4-Aminofenol (1,0 g, 9,2 mmol) se rozpustí v DMF (20 ml), pak v 5-brompyrimidinu (1,46 g, 9,2 mmol) a přidá se K_2CO_3 (1,9 g, 13,7 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 100°C po dobu 18 hodin a při teplotě 130°C po dobu 48 hodin. Reakce se sleduje GC-MS analýzou, která indikuje 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 vakuum. Zbývá tuhá látka se purifikuje MPLC (50% EtOAc/50% hexany) k získání požadovaného aminu (0,650 g, 38%).

B3k. Obecný způsob vzniku substituovaných anilinů přes vznik nitroarenu nukleofilní aromatickou substitucí následovanou redukcí

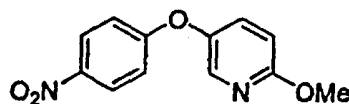


Krok 1. **5-Brom-2-methoxypyridin:** Směs 2,5-dibrompyridinu (5,5 g, 23,2 mmol) a NaOMe (3,76g, 69,6 mmol) v MeOH (60 ml) se zahřívá při teplotě 70°C v uzavřené reakční

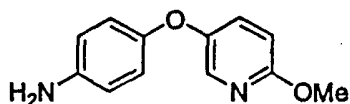
baňce po dobu 42 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Reakční směs se nechá reagovat s vodou (50 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší (Na_2SO_4) a koncentrují za redukováného tlaku k získání bledě žlutého, těkavého oleje (4,1 g, 95% výtěžek): TLC (10% EtOAc / 90%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

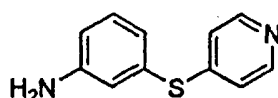


Krok 3. 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzen: Do míchané kašovité směsi NaH (97%, 1,0 g, 42 mmol) v bezvodém DMF (100 ml) se přidá roztok 5-hydroxy-2-methoxypyridinu (3,5 g, 28 mmol) v DMF (100 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a pomocí injekční stříkačky se přidá 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. Zbýlý hnědý olej se krystalizuje z EtOAc/hexanů k získání žlutých krystalů (5,23 g, 75%).



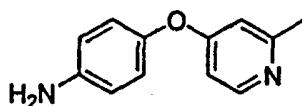
Krok 4. **4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxyanilin:** 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem k způsobu B3d, krok 2.

B4a. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů nukleofilní aromatickou substitucí 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%hexanů až 70% EtOAc/30% hexanů) 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).

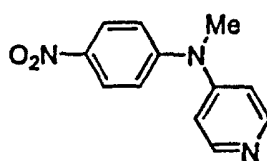
B4b. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů nukleofilní aromatickou substitucí použitím halogenpyridinu



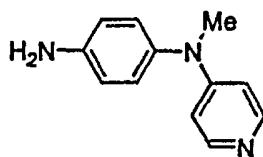
4-(2-Methyl-4-pyridinyloxy)anilin: Do roztoku 4-aminofenolu (3,6 g, 32,8 mmol) a 4-chlorpyridinu (5,0 g, 39,3 mmol) v bezvodém DMPU (50 ml) se najednou přidá *tert*-butoxid draselný (7,4 g, 65,6 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 100°C za stálého míchání po

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 mříčkovou chromatografií (50 % EtOAc/50% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě žlutého oleje (0,7 g, 9%): CI-MS m/z 201 ($(\text{M}+\text{H}^+)$).

B4c. Obecný způsob syntézy anilinu nukleofilní aromatickou substitucí použitím halogenpyridinu

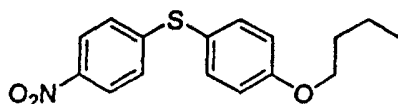


Krok 1. **Methyl(4-nitrofenyl)-4-pyridylamin:** Do suspenze *N*-methyl-4-nitroanilinu (2,0 g, 13,2 mmol) a K_2CO_3 (7,2 g, 52,2 mmol) v DMPU (30 ml) se přidá 4-chlorpyridinhydrochlorid (2,36 g, 15,77 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 90°C po dobu 20 hodin, pak se ochladí na pokojovou teplotu.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

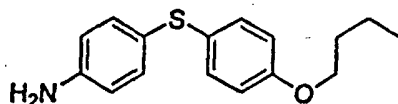


Krok 2. **Methyl(4-aminofenyl)-4-pyridylamin:** Methyl(4-nitrofenyl)-4-pyridylamin se redukuje analogickým způsobem ke způsobu B1.

B5. Obecný způsob syntézy substituovaného anilinu alkylací fenolu následovanou redukcí nitroarenu

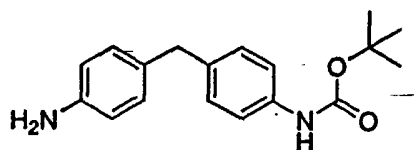


Krok 1. **4-(4-Butoxyfenyl)thio-1-nitrobenzen:** Do roztoku 4-(4-nitrofenylthio)fenolu (1,50 g, 6,07 mmol) v bezvodém DMF (75 ml) při teplotě 0°C se přidá NaH (60% v minerálním oleji, 0,267 g, 6,67 mmol). Hnědá suspenze se míchá při teplotě 0°C dokud se nezastaví uvolňování plynu (15 min), pak se po 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, v průběhu kterých se reakce sleduje TLC a přidá se 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 přeruší 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% hexanů až 54% EtOAc/50% hexanů) 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).



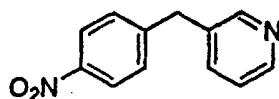
Krok 2. **4-(4-Butoxyfenyl)thioanilin:** 4-(4-Butoxyfenyl)thio-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem k způsobu použitým při přípravě 3-(trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilinu (způsob B3b, Krok 2): TLC (33% EtOAc/77% hexan) R_f 0,38.

B6. Obecný způsob syntézy substituovaných anilinů acylací diaminoarenů

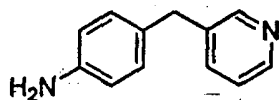


4-(4-*tert*-Butoxykarbamoylbenzyl)anilin: Do roztoku 4,4'-methylendianilinu (3,00 g, 15,1 mmol) v bezvodém THF (50 ml) při pokojové teplotě se přidá roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (3,30 g, 15,1 mmol) v bezvodém THF (10 ml). Reakční směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 3 hodin, v průběhu kterých se provádí TLC. Přidá se 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 redukováného tlaku. Výsledná bílá tuhá látka se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 33% EtOAc/67% hexanů až 50% EtOAc/50% hexanů) 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-d₆) 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⁺).

B7. Obecný způsob syntézy arylaminů elektrofilní nitrací následovanou redukcí

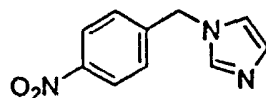


Krok 1. **3-(4-Nitrobenzyl)pyridin:** Roztok 3-benzylpyridinu (4,0 g, 23,6 mmol) a 70% kyseliny dusičné (30 ml) se zahřívá při teplotě 50 °C. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, pak se nalije do ledové vody (350 ml). Vodná směs se poté alkalizuje 1N roztokem NaOH, poté extrahuje Et₂O (4 x 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⁺).

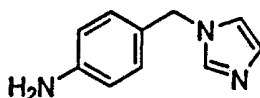


Krok 2. **3-(4-Pyridinyl)methylanilin:** 3-(4-Nitrobenzyl)pyridin se redukuje na anilin analogickým způsobem k způsobu B1.

B8. Obecný způsob syntézy arylaminů substitucí nitrobenzylhalogenidů následovanou redukcí

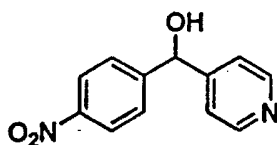


Krok 1. **4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzen:** Do roztoku imidazolu (0,5 g, 7,3 mmol) a 4-nitrobenzylbromidu (1,6 g, 7,3 mmol) v bezvodém acetonitrilu (30 ml) se přidá K_2CO_3 (1,0 g, 7,3 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, pak nalije do vody (200 ml) a výsledný vodný 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^+).



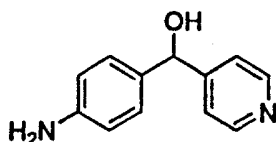
Krok 2. **4-(1-Imidazolylmethyl)anilin:** 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzen se redukuje analogickým způsobem k způsobu B2.

B9. Vznik substituovaných hydroxymethylanilinů oxidací sloučenin nitrobenzylů následovanou redukcí



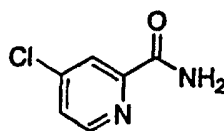
Krok 1. **4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methyl)-1-nitrobenzen:** Do míchaného roztoku 3-(4-nitrobenzyl)pyridinu (6,0 g, 28 mmol) v CH_2Cl_2 (90 ml) se přidá m-CPBA (5,80 g, 33,6 mmol) při teplotě 10 °C a směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se postupně promyje 10% roztokem $NaHSO_3$ (50 ml), nasyceným roztokem K_2CO_3 (50 ml) a

nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO_4) 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 NH_3 (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 CH_2Cl_2 (50 ml). Organická vrstva se suší (MgSO_4), 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 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).



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

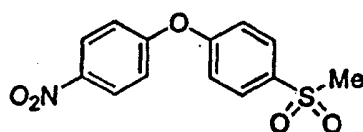
B10. Vznik 2-(*N*-methylkarbamoyl)pyridinů podle Menisciovy reakce



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 H_2SO_4 (3,55 ml)(exoterm.). Do této směsi se přidá H_2O_2 (17 ml, 30% hm.v H_2O) a následně $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (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 H_2O (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% hexanů až 80% EtOAc / 20% hexanů). 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 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

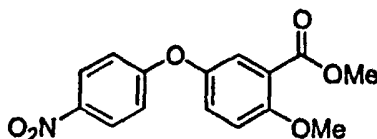
B11. Obecný způsob syntézy ω -sulfonylfenylanilinů



Krok 1. **4-(4-Methylsulfonylfenoxy)-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-methylsulfonylfenoxy)-1-nitrobenzen ve formě tuhé látky (2,1 g).

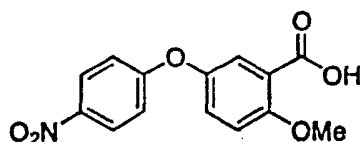
Krok 2. **4-(4-Methylsulfonylfenoxy)-1-anilin:** 4-(4-Methylsulfonylfenoxy)-1-nitrobenzen se redukuje na anilin analogickým způsobem k způsobu B3d, krok 2.

B12. 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

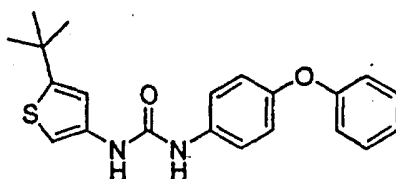
B3a, krok 1, 12 mmol) v acetonu (50 ml) se přidá K_2CO_3 (5 g) a dimethylsulfát (3,5 ml). Výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě přes noc, pak se ochladí na pokojovou teplotu a filtruje přes vrstvu Celitu®. Výsledný roztok se koncentruje za redukováného tlaku, absorbují na silikagel a purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (50% EtOAc / 50% hexan) k získání 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxi)-1-nitrobenzenu ve formě žlutého prášku (3 g): Teplota tání 115-118°C.



Krok 2. **4-(3-Karboxy-4-methoxyfenoxi)-1-nitrobenzen:** Směs 4-(3-methoxykarbonyl-4-methoxyfenoxi)-1-nitrobenzenu (1,2 g), KOH (0,33 g) a vody (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 ($MgSO_4$) a koncentruje za redukováného tlaku k získání 4-(3-karboxy-4-methoxyfenoxi)-1-nitrobenzenu (1,04 g).

C. Obecné způsoby vzniku močoviny

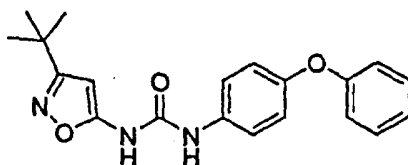
C1a. Reakce heterocyklického aminu s izokyanátem



N-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-N'-(4-fenoxifenyl)močovina: Do roztoku chloridu 5-*tert*-butyl-3-thiofen-amonného (přípraveného podle způsobu A4b; 7,28 g, 46,9 mmol, 1,0 ekviv.) v bezvodém DMF (80 ml) se přidá najednou 4-fenoxifynylizokyanát (8,92 g, 42,21 mmol, 0,9 ekviv.). Výsledný roztok se míchá při teplotě 50-60°C přes noc, pak zředí EtOAc (300 ml). Výsledný roztok se postupně promyje H_2O (200 ml) a 1 N roztokem HCl (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledná bělavá tuhá látka se rekrystalizuje (EtOAc/hexan) k získání a bílé tuhé látky (13,7 g,

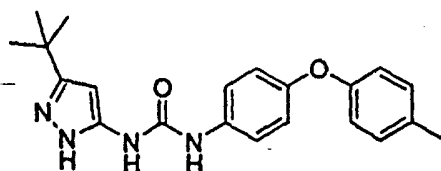
88%), která je kontaminována přibližně 5% bis(4-fenoxyfenyl)močovinou. Část této látky (4,67 g) se purifikuje mžikovou chromatografií (9% EtOAc/27%CH₂Cl₂/64%cyklohexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (3,17 g).

C1b. Reakce heterocyklického aminu s izokyanátem



***N*-(3-*tert* Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-fenoxyfenyl)močovina:** Do roztoku 5-amino-3-*tert*-butylizoxazolu (8,93 g, 63,7 mmol, 1 ekviv.) v CH₂Cl₂ (60 ml) se přidá po kapkách 4-fenyloxyfenylizokyanát (15,47 g, 73,3 mmol, 1,15 ekviv.). Směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 2 dnů, eventuálně se přidá další CH₂Cl₂ (80 ml). Výsledná směs se nalije do vody (500 ml) a extrahuje Et₂O (3 x 200 ml). Organická vrstva se suší (MgSO₄), pak koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se rekrystalizuje (EtOAc) k získání požadovaného produktu (15,7 g, 70%): Teplota tání 182-184°C; TLC (5% aceton/95%aceton) R_f 0,27; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H), 6,02 (s, 1H), 6,97 (dd, J=0,2, 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,08 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,45 (dd, J=2,2, 6,6 Hz, 2H) , 8,80 (s, 1 H), 10,04 (s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 352 ((M+H)⁺, 70%).

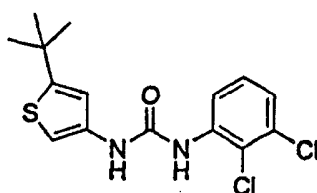
C1c. Reakce heterocyklického aminu s izokyanátem



– ***N*-(3-*tert* Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-methylfenyl)oxyfenyl)močovina:** Roztok 5-amino-3-*tert*-butylpyrazolu (0,139 g, 1,0 mmol, 1,0 ekviv.) a 4-(4-methylfenoxy)fenylizokyanátu (0,225 g, 1,0 mmol 1,0 ekviv.) v toluenu (10 ml) se zahřívá při refluxní teplotě. Výsledná

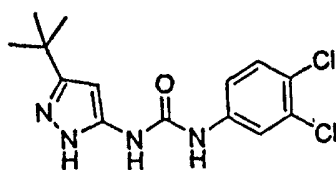
směs se ochladí na pokojovou teplotu a zžásí MeOH (několik ml). Po 30 minutovém míchání se směs koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje preparativní HPLC (silikagel 50% EtOAc/50% hexan) k získání požadovaného produktu (0,121 g, 33%): Teplota tání 204°C; TLC (5% aceton/95% CH₂Cl₂) R_f 0,92; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,22 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 5,92 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 11,94 (br s, 1H); EI-MS *m/z* 364 (M⁺).

C1d. Reakce heterocyklického aminu s izokyanátem



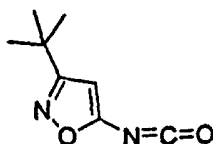
N-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina: Pyridin (0,163 ml, 2,02 mmol) se přidá do kašovité směsi chloridu 5-*tert*-butylthiofenamonného (způsob A4c; 0,30 g, 1,56 mmol) a 2,3-dichlorfenylizokyanátu (0,32 ml, 2,02 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) k vyčerení směsi a výsledný roztok se míchá při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se pak koncentruje za redukováného tlaku a zbytek separuje mezi EtOAc (15 ml) a vodu (15 ml). Organická vrstva se postupně promyje nasyceným roztokem NaHCO₃ (15 ml), 1N roztokem HCl (15 ml) a nasyceným roztokem NaCl (15 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Část zbytku se purifikuje preparativní HPLC (sloupec C-18; 60% acetonitril/40% voda/0,05% TFA) k získání požadované močoviny (0,180 g, 34%): Teplota tání 169-170°C; TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f 0,57; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,31 (s, 9H), 6,79 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 8,16 (dd, J=1,84, 7,72 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 31,9 (3C), 34,0, 103,4, 116,1, 119,3, 120,0, 123,4, 128,1, 131,6, 135,6, 138,1, 151,7, 155,2; FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 343 ((M+H)⁺, 83%), 345 ((M+H+2)⁺, 56%), 347 ((M+H+4)⁺, 12%).

C1e. Reakce heterocyklického aminu s izokyanátem

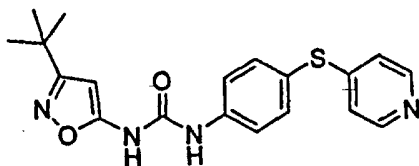


***N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3,4-dichlorofenyl)močovina:** Roztok 5-amino-3-*tert*-butyl-*N'*-(*tert*-butoxykarbonyl)pyrazolu (způsob A5; 0,150 g, 0,63 mmol) a 3,4-dichlorofenylizokyanát (0,118 g, 0,63 mmol) v toluenu (3,1 ml) se míchají při teplotě 55°C po dobu 2 dnů. Toluén se odstraní ve vakuu a tuhá látka se znovu rozpustí ve směsi CH₂Cl₂ (3 ml) a TFA (1,5 ml). Po 30 minutách se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se vychytává v EtOAc (10 ml). Výsledná směs se postupně promyje nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml) a roztokem NaCl (5 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (gradient 40% EtOAc/ 60% hexanů až 55%EtOAc/ 5%hexanů) k získání požadovaného produktu (0,102 g, 48%): Teplota tání 182-184°C; TLC (40% EtOAc/60% hexan) R_f 0,05, FAB-MS *m/z* 327 ((M+H⁺)).

C2a. Reakce heterocyklického aminu s fosgenem za vzniku izokyanátu, pak reakce se substituovaným anilinem



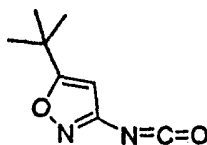
Krok 1. **3-*tert*-Butyl-5-izoxazolylizokyanát:** Do roztoku fosgenu (20% v toluenu, 1,13 ml, 2,18 mmol) v CH₂Cl₂ (20 ml) při teplotě 0°C se přidá bezvodý pyridin (0,176 ml, 2,18 mmol) následovaný 5-amino-3-*tert*-butylizoxazolem (0,305 g, 2,18 mmol). Výsledný roztok se ohřívá na pokojovou teplotu po dobu 1 hodiny, pak koncentruje za redukováného tlaku. Tuhý zbytek se suší ve vakuu po dobu 0,5 hodiny.



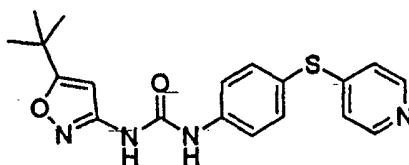
Krok 2. ***N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazoly)-*N'*-(4-(4-pyridinylthio)fenyl)močovina:**

Surový 3-*tert*-butyl-5-izoxazolylizokyanát se suspenduje v bezvodém toluenu (10 ml) a rychle se přidá 4-(4-pyridinylthio)anilin (0,200 g, 0,989 mmol). Suspenze se míchá při teplotě 80°C po dobu 2 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu a zředí roztokem EtOAc/CH₂Cl₂ (4:1, 125 ml). Organická vrstva se promyje vodou (100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Výsledný žlutý olej se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 2% MeOH/98% CH₂Cl₂ až 4% MeOH/6% CH₂Cl₂) k získání pěny, která se trituruje (Et₂O/hexan) v kombinaci se sonikací k získání produktu ve formě bílého prášku (0,18 g, 49%): TLC (5% MeOH/95% CH₂Cl₂) R_f 0,21; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (s, 9H), 6,06 (s, 1H), 6,95 (d, J=5 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8 Hz, 2H), 8,32 (d, J=5 Hz, 2H), 9,13 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H); FAB-MS *m/z* 369 ((M+H)⁺).

C2b. Reakce heterocyklického aminu s fosgenem za vzniku izokyanátu a následně reakce se substituovaným anilinem

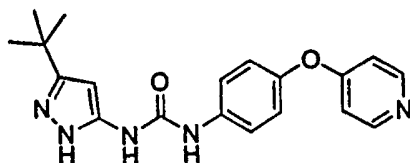


Krok 1. **5-*tert*-Butyl-3-izoxazolylizokyanát:** Do roztoku fosgenu (148 ml, 1,93 M v toluenu, 285 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (1 l) se přidá 3-amino-5-*tert*-butylizoxazol (10,0 g, 71 mmol) následovaný pyridinem (46 ml, 569 mmol). Směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá přes noc. (zhruba 16 hodin), pak se směs koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v bezvodém THF (350 ml) a míchá po dobu 10 minut. Oranžový precipitát (pyridiniumhydrochlorid) se odstraní a filtrát obsahující izokyanát (přibližně 0,2 M v THF) se použije jako zásobní roztok: GC-MS (aliquótní podíl obdržený před koncentrací) *m/z* 166 (M⁺).



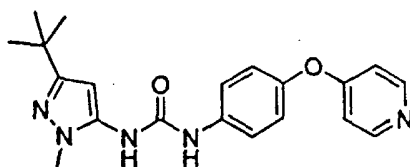
Krok 2. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazoly)-*N'*-(4-(4-pyridinylthio)fenyl)močovina:** Do roztoku 5-*tert*-butyl-3-izoxazolylizokyanátu (247 ml, 0,2 M v THF, 49,4 mmol) se přidá 4-(4-pyridinylthio)anilin (5 g, 24,72 mmol) následovaný THF (50 ml), pak pyridin (4,0 ml, 49 mmol) k neutralizování jakékoliv zbylé kyseliny. Směs se míchá přes noc (zhruba 18 hodin) při pokojové teplotě, pak zředí EtOAc (300 ml). Organická vrstva se promyje postupně nasyceným roztokem NaCl (100 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (100 ml) a nasyceným roztokem NaCl (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje ve vakuu. Výsledná látka se purifikuje MPLC (2 x 300 g silikagelu, 30 % EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (8,24 g, 90 %): Teplota tání 178-179°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 9H), 6,51 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,25 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,83 Hz, 2H), 8,33 (d, J=6,25 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,61 (s, 1H); EI-MS *m/z* 368 (M⁺).

C2c. Reakce heterocyklického aminu s fosgenem za vzniku izokyanátu následovaný reakcí substituovaného anilinu



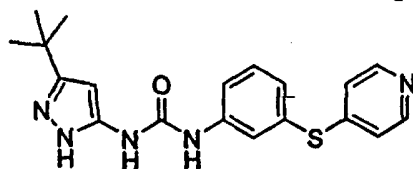
***N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyloxy)fenyl)močovina:** Do roztoku fosgenu (1,9M v toluenu, 6,8 ml) v bezvodém CH₂Cl₂ (13 ml) při teplotě 0°C se pomalu v průběhu 5 min přidává pyridin (0,105 ml), pak v alikvótním podílu 4-(4-pyridinyloxy)anilin (0,250 g, 1,3 mmol) způsobující vznik žlutého zabarvení. Roztok se míchá při teplotě 0°C po dobu 1 hodiny, pak ohřívá na pokojovou teplotu v průběhu 1 hodiny. Výsledný roztok se koncentruje ve vakuu, pak se bílá tuhá látka suspenduje v toluenu (7 ml). Do této kašovitě směsi se přidá v jedné alikvótní části 5-amino-3-*tert*-butyl-*N'*-(*tert*-butoxykarbonyl)pyrazol (0,160 g, 0,67 mmol) a reakční směs se zahřívá při teplotě 70°C po dobu 12 hodin za vzniku precipitátu. Tuhé látky se rozpustí v 1N roztoku HCl a míchají při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny k vznik nového precipitátu. Bílá tuhá látka se promyje (50% Et₂O/50% petroletherem) k získání požadované močoviny (0,139 g, 59%): Teplota tání >228°C dec; TLC (10% MeOH/90% CHCl₃) R_f 0,239; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 9H), 5,97 (s, 1H), 6,88 (d, J=6,25 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J=9,2 Hz, 2H), 8,43 (d, J=6,25 Hz, 2H), 8,92 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H); EI-MS *m/z* rel. výskyt 351 (M⁺, 24%).

C3a. Reakce heterocyklického aminu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a následně reakce se substituovaným anilinem



***N*-(3-*tert*-Butyl-1-methyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyloxy)fenyl)močovina:** Do roztoku 5-amino-3-*tert*-butyl-1-methylpyrazolu (189 g, 1,24 mol) v bezvodém CH₂Cl₂ (2,3 l) se přidá najednou *N,N'*-karbonyldiimidazol (214 g, 1,32 mol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin než se přidá 4-(4-pyridinyloxy)anilin. Reakční směs se zahřívá při teplotě 36°C po dobu 16 hodin. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, zředí EtOAc (2 l) a promyje H₂O (8 l) a nasyceným roztokem NaCl (4 l). Organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se purifikuje krystalizací (44,4% EtOAc/44,4% Et₂O/11,2% hexan, 2,5 l) k získání požadované močoviny ve formě bílé tuhé látky (230 g, 51%): Teplota tání 149-152°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,18 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 8,40 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); FAB-LSIMS *m/z* 366 ((*M*+H)⁺).

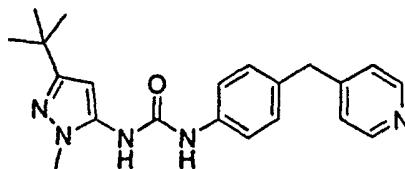
C3b. Reakce heterocyklického aminu s *N,N'*-karbonyldiimidazolem a následně reakce se substituovaným anilinem



***N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinylthio)fenyl)močovina:** Do roztoku 5-amino-3-*tert*-butyl-*N'*-(*tert*-butoxykarbonyl)pyrazolu (0,282 g, 1,18 mmol) v CH₂Cl₂ (1,2 ml) se přidá *N,N'*-karbonyldiimidazol (0,200 g, 1,24 mmol) a směs míchá při pokojové teplotě po

dobu 1 dne. V jednom alikvótním podílu se přidá 3-(4-pyridinylthio)anilin (0,239 g, 1,18 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 dne. Výsledný roztok se pak nechá reagovat s 10% roztokem kyseliny citronové (2 ml) a míchá po dobu 4 hodin. Organická vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 15 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se zředí CH_2Cl_2 (5 ml) a trifluoroctovou kyselinou (2 ml) a výsledný roztok se míchá po dobu 4 hodin. Trifluoroctová reakční směs se alkalizuje nasyceným roztokem NaHCO_3 , pak extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a koncentrují ve vakuu. Zbytek se purifikuje mžikovou chromatografií (5% MeOH/95% CH_2Cl_2). Výsledná hnědá, tuhá látka se trituruje sonikací (50% Et_2O /50% petrolether) k získání požadované močoviny (0,122 g, 28%): Teplota tání $>224^\circ\text{C}$ dek; TLC (5% MeOH/ 95% CHCl_3) R_f 0,067; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,23 (s, 9H), 5,98 (s, 1H), 7,04 (dm, $J=13,24$ Hz, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,36 (dm, $J=15,44$ Hz, 2H), 8,96 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 11,97 (br s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 368 (M^+ , 100%).

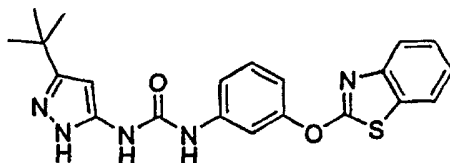
C4a. Reakce substituovaného anilinu s N,N' -karbonyldiimidazolem a následně reakce s heterocyklickým aminem



***N*-(3-*tert*-Butyl-1-methyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinylmethyl)fenyl)močovina:** Do roztoku 4-(4-pyridinylmethyl)anilinu (0,200 g, 1,08 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) se přidá N,N' -karbonyldiimidazol (0,200 g, 1,23 mmol). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, v průběhu které TLC analýza indikuje zreagování veškerého výchozího anilinu. Reakční směs se pak nechá reagovat s 5-amino-3-*tert*-butyl-1-methylpyrazolem (0,165 g, 1,08 mmol) a míchá při teplotě $40-45^\circ\text{C}$ přes noc. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu a purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 20% aceton/80% CH_2Cl_2 až 60% aceton/40% CH_2Cl_2) a výsledná tuhá látka se krystalizuje (Et_2O) k získání požadované močoviny (0,227 g, 58%): TLC (4% MeOH/96% CH_2Cl_2) R_f 0,15; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Hz,

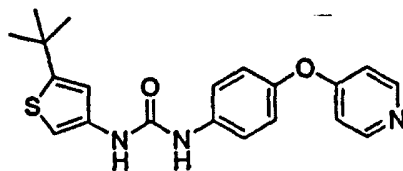
2H), 7,21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,45-8,42 (m, 3H), 8,81 (s, 1H); FAB-MS m/z 364 ($M+H$)⁺).

C4b. Reakce substituovaného anilinu s N,N' -karbonyldiimidazolem a následně reakce s heterocyklickým aminem



***N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyloxy)fenyl)močovina:** Roztok 3-(2-benzothiazolyloxy)anilinu (0,24 g, 1,0 mmol, 1,0 ekviv.) a N,N' -karbonyldiimidazolu (0,162 g, 1,0 mmol, 1,0 ekviv.) v toluenu (10 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Přidá se 5-amino-3-*tert*-butylpyrazol (0,139 g, 1,0 mmol) a výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě přes noc. Výsledná směs se nalije do vody a extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se koncentrují za redukováného tlaku a rozpustí v minimálním množství CH_2Cl_2 . Přidá se ether a výsledný bílý precipitát se znovu podrobí krystalizačnímu postupu k získání požadovaného produktu (0,015 g, 4%): Teplota tání 110-111°C; TLC (5% aceton/95% CH_2Cl_2) R_f 0,05; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,24 (s, 9H), 5,97 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 4H), 7,68 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,34 (br s, 1 H), 11,98 (br s, 1 H); EI-MS m/z 408 (M^+).

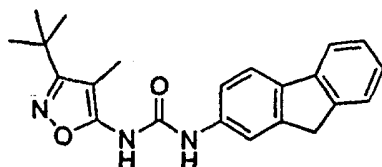
C4c. Reakce heterocyklického aminu s fosgenem za vzniku izokyanátu a následně reakce se substituovaným anilinem



***N*-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyloxy)fenyl)močovina:** Do ledově chladného roztoku fosgenu (1,93M v toluenu; 0,92 ml, 1,77 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) se přidá roztok 4-(4-pyridinyloxy)anilinu (0,30 g, 1,61 mmol) a pyridinu (0,255 g, 3,22 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml).

Výsledná směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá po dobu 1 hodiny, pak koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 (5 ml), pak nechá reagovat s chloridem 5-*terc*-butylthiofenamonným (způsob A4c; 0,206 g, 1,07 mmol) a následně s pyridinem (0,5 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak se nechá reagovat s 2-(dimethylamino)ethylaminem (1 ml), míchá při pokojové teplotě dalších 30 minut. Reakční směs se pak zředí EtOAc (50 ml), postupně promyje nasyceným roztokem NaHCO_3 (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 30% EtOAc/70% hexan až 100% EtOAc) k získání požadovaného produktu (0,38 g, 97%): TLC (50% EtOAc/50% hexan) R_f 0,13; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H), 6,65 (d, $J=1,48$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=1,47$, 4,24 Hz, 2H), 6,86 (d, $J=1,47$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,82$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,83$ Hz, 2H), 8,39 (br s, 2H), 8,41 (d, $J=1,47$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 32,1 (3C), 34,4, 106,2, 112,0 (2C), 116,6, 121,3 (2C), 121,5 (2C), 134,9, 136,1, 149,0, 151,0 (2C), 154,0, 156,9, 165,2; FAB-MS m/z (rel. výskyt) 368 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%).

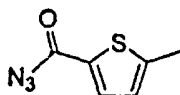
C5. Obecný způsob pro reakci substituovaného anilinu s trifosgenem a následně reakce se sekundárním substituovaným aminem



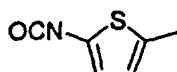
N-(3-*terc*-Butyl-4-methyl-5-izoxazolyl)-N'-(2-fluorenyl)močovina: Do roztoku trifosgenu (55 mg, 0,185 mmol, 0,37 ekviv.) v 1,2-dichlorethanu (10 ml) se přidá roztok 5-amino-4-methyl-3-*terc*-butylizoxazolu (77,1 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekviv.) a diizopropylethylaminu (0,104 ml, 0,60 mmol, 1,2 ekviv.) v 1,2-dichlorethanu (1,0 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 70°C po dobu 2 hodin, ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s roztokem 2-aminofluorenu (30,6 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekviv.) a diizopropylethylaminu (0,087 ml, 1,0 ekviv.) v 1,2-dichlorethanu (1,0 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 40°C po dobu 3 hodin, pak při refluxní teplotě po dobu 17 hodin k produkování precipitátu. Tuhé látky se promyjí Et_2O a hexany k získání požadované močoviny ve formě béžové tuhé látky (25 mg, 14%): Teplota tání 179-181°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,28 (s, 9H), 2,47 (s, 3H), 3,86 (s,

2H), 7,22 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,51 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 362 ((M+H)⁺).

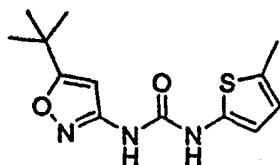
C6. Obecný způsob vzniku močovin Curtiovým přesmykem a zachytáváním karbamátu



Krok 1. **5-Methyl-2-(azidokarbonyl)thiopen:** Do roztoku 5-Methyl-2-thiopenkarboxylové kyseliny (1,06 g, 7,5 mmol) a Et₃N (1,25 ml, 9,0 mmol) v acetonu (50 ml) při teplotě -10°C se pomalu přidává ethylchlorformiát (1,07 ml, 11,2 mmol) k udržení vnitřní teploty pod 5 °C. Přidá se roztok azidu sodného (0,83 g, 12,7 mmol) ve vodě (6 ml) a reakční směs se míchá po dobu 2 hodiny při teplotě 0°C. Výsledná směs se zředí CH₂Cl₂ (10 ml) a promyje nasyceným roztokem NaCl (10 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje CH₂Cl₂ (10 ml) a spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (10% EtOAc/ 90% hexany) k získání azidoesteru (0,94 g, 75%). Azidoester (100 mg, 0,6 mmol) v bezvodém toluenu (10 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 1 hodiny, pak ochladí na pokojovou teplotu. Tento roztok se použije jako zásobní roztok pro další reakce.

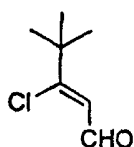


Krok 2. **5-Methyl-2-thiopenizokyanát:** 5-Methyl-2-(azidokarbonyl)thiopen (0,100 g, 0,598 mmol) v bezvodém toluenu (10 ml) se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 1 hodiny, pak ochladí na pokojovou teplotu. Tento roztok se použije jako zásobní roztok pro další reakce.

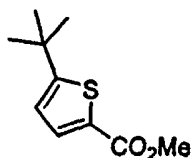


Krok 3. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(5-methyl-2-thienyl)močovina:** Do roztoku 5-methyl-2-thiofenizokyanátu (0,598 mmol) v toluenu (10 ml) při pokojové teplotě se přidá 3-amino-5-*tert*-butylizoxazol (0,092 g, 0,658 mmol) a výsledná směs se míchá přes noc. Reakční směs se zředí EtOAc (50 ml) a postupně promyje a 1 N roztokem HCl (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje MPLC (20% EtOAc/80% hexan) k získání the požadované močoviny (0,156 g, 93%): Teplota tání 200-201°C; TLC (20% EtOAc/80% hexan) *R_f* 0,20; EI-MS *m/z* 368 (*M*⁺).

C7. Obecné způsoby vzniku močovin Curtiovým přesmykem a zachytáváním izokyanátu

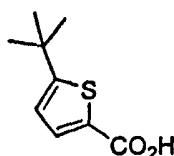


Krok 1. **3-Chlor-4,4-dimethylpent-2-enal:** Za účelem ochlazení (0°C) DMF (60,6 ml, 0,78 mol) se přidá POCl₃ (67,2 ml, 0,72 mol) v takové míře, aby se vnitřní teplota udržela pod 20°C. Viskózní kašovitá směs se zahřívá dokud se tuhé kousky nerozpustí (přibližně 40°C), pak se najednou přidá pinakolin (37,5 ml, 0,30 mol). Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 55°C po dobu 2 hodin a při teplotě 75°C po další 2 hodiny. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu, pak se nechá reagovat s THF (200 ml) a vodou (200 ml), silně míchá po dobu 3 hodin a extrahuje EtOAc (500 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl (200 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se filtruje přes vrstvu silikagelu (CH₂Cl₂) k získání požadovaného aldehydu ve formě oranžového oleje (15,5 g, 35%): TLC (5% EtOAc/95% hexan) *R_f* 0,54; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (s, 9H), 6,15 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 10,05 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H).

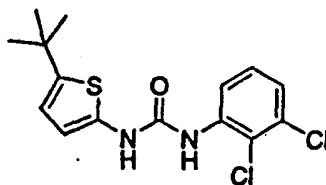


Krok 2. **Methyl-5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylát:** Do roztoku 3-chlor-4,4-dimethylpent-2-enalu (1,93 g, 13,2 mmol) v bezvodém DMF (60 ml) se přidá roztok Na₂S (1,23 g, 15,8 mmol) ve vodě (10 ml). Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu

15 minut ke generování bílého precipitátu, pak se kašovitá směs nechá reagovat s methylbromacetátem (2,42 g, 15,8 mmol) k pomalému rozpuštění tuhých kousků. Reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny, pak nechá reagovat s 1 N roztokem HCl (200 ml) a míchá po dobu 1 hodiny. Výsledný roztok se extrahuje EtOAc (300 ml). Organická fáze se postupně promyje 1 N roztokem HCl (200 ml), vodou (2 x 200 ml) a nasyceným roztokem NaCl (200 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (5% EtOAc/95% hexan) k získání požadovaného produktu (0,95 g, 36%): TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f 0,79; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,84 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=4,1$ Hz, 1H); GC-MS m/z (rel. výskyt) 198 (M^+ , 25%).



Krok 3. **5-*tert*-Butyl-2-thiofenkarboxylová kyselina:** Methyl 5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylát (0,10 g, 0,51 mmol) se přidá do roztoku KOH (0,33 M v 90% MeOH/10% vodě, 2,4 ml, 0,80 mmol) a výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 3 hodin. Do reakční směsi se přidá EtOAc (5 ml), pak se hodnota pH upraví na přibližně 3 pomocí 1N roztoku HCl. Výsledná organická fáze se promyje vodou (5 ml), suší (Na_2SO_4) a koncentruje za redukováného tlaku (0,4 mmHg) k získání the požadované karboxylové kyseliny ve formě žlutého tuhé látky (0,067 g, 73%): TLC (20% EtOAc/79,5% hexan/0,5% AcOH) R_f 0,29; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 6,89 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 12,30 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 32,1 (3C), 35,2, 122,9, 129,2, 135,1, 167,5, 168,2.



Krok 4. ***N*-(5-*tert*-Butyl-2-thienyl)-*N'*-(2,3-dichlorofenyl)močovina:** Směs 5-*tert*-butyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny (0,066 g, 0,036 mmol), DPPA (0,109 g, 0,39 mmol) a Et_3N (0,040 g, 0,39 mmol) v toluenu (4 ml) se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 2 hodin, přidá se 2,3-dichloranilin (0,116 g, 0,72 mmol) a reakční směs se zahřívá při teplotě 80°C po další 2 hodiny. Výsledná směs se ochladí na pokojovou teplotu a nechá reagovat s EtOAc (50 ml).

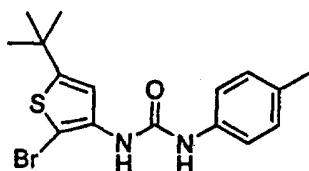
Organická vrstva se promyje 1N roztokem HCl (3 x 50 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (50 ml), a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (5% EtOAc/95% hexan) k získání požadované močoviny ve formě purpurové tuhé látky (0,030 g, 24%): TLC (10% EtOAc/90% hexan) R_f 0,28; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 6,59 (br s, 2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 8,13 (dd, J=2,9, 7,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32,2 (3C), 34,6, 117,4, 119,0⁷, 119,1⁵, 119,2, 121,5, 124,4, 127,6, 132,6, 135,2, 136,6, 153,4; HPLC ES-MS *m/z* (rel. výskyt) 343 ((M+H)⁺, 100%), 345 ((M+H+2)⁺, 67%), 347 ((M+H+4)⁺, 14%).

C8. Kombinační způsoby syntézy difenylmočovín použitím trifosgenu

Jeden z anilinů, který se má kuplovat, se rozpustí v dichlorethanu (0,10 M). Tento roztok se přidá do 8 ml baňky (0,5 ml) obsahující dichlorethan (1 ml). Do této směsi se přidá roztok trifosgenu (0,12 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 0,4 ekviv.) následovaný diizopropylethylaminem (0,35 M v dichlorethanu, 0,2 ml, 1,2 ekviv.). Baňka se uzavře a zahřívá při teplotě 80°C po dobu 5 hodin, pak chladí při pokojové teplotě po dobu přibližně 10 hodin. Přidá se druhý anilin (0,10 M v dichlorethanu, 0,5 ml, 1,0 ekviv.) následovaný diizopropylethylaminem (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.

D. Směsné způsoby syntézy močoviny

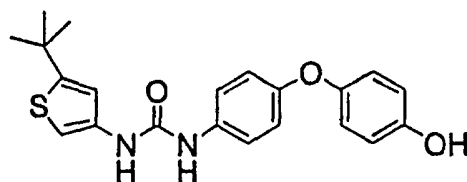
D1. Elektrofilní halogenace



N-(2-Brom-5-*terc*-butyl-3-thienyl)-N'-(4-methylfenyl)močovina: Do kašovité směsi *N*-(5-*terc*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-methylfenyl)močoviny (0,50 g, 1,7 mmol) v CHCl₃ (20 ml) při pokojové teplotě se pomalu přidává přes přidavnou nálevku roztok Br₂ (0,09 ml, 1,7 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml), čímž se reakční směs stane homogenní. V míchání se pokračuje po dobu 20

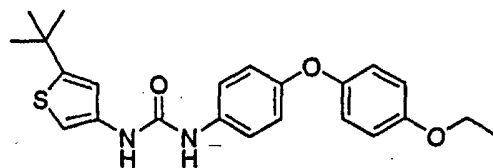
minut, v průběhu kterých TLC analýza indikuje dokončenou reakci. Reakce se koncentruje za redukovaného tlaku a zbytek se trituruje (2 x Et₂O/hexan) k získání bromovaného produktu ve formě čínicího prášku (0,43 g, 76%): Teplota tání 161-163°C; TLC (20% EtOAc/ 80% hexan) R_f 0,71; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,29 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20,3, 31,6 (3C), 34,7, 89,6, 117,5, 118,1 (2C), 129,2 (2C), 130,8, 136,0, 136,9, 151,8, 155,2; FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 367 ((M+H)⁺, 98%), 369 (M+2+H)⁺, 100%).

D2. Syntéza ω-alkoxymočovín



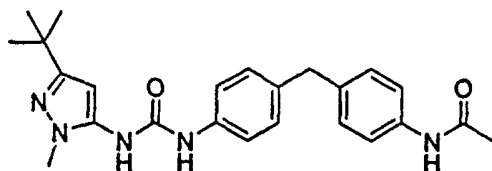
Krok 1. *N*-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močovina:

Roztok *N*-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močoviny (1,2 g, 3 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) se ochladí na teplotu -78°C a nechá po kapkách přes injekční stříkačku reagovat s BBr₃ (1,0 M v CH₂Cl₂, 4,5 ml, 4,5 mmol, 1,5 ekviv.). Výsledná jasně žlutá směs se pomalu ohřeje na pokojovou teplotu a míchá přes noc. Výsledná směs se koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se rozpustí v EtOAc (50 ml), pak promyje nasyceným roztokem NaHCO₃ (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje mříčkovou chromatografií (gradient 10% EtOAc/90% hexanu až 25% EtOAc/75% hexanu) k získání the požadované fenolu ve formě čínicí pěny (1,1 g, 92%): TLC (20% EtOAc/80% hexan) R_f 0,23; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 9H), 6,72-6,84 (m, 7H), 6,97 (d, J=1,47 Hz, 1H), 7,37 (dm, J=9,19 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,25 (s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 383 ((M+H)⁺, 33%).



Krok 2. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-ethoxyfenyl)oxyfenyl)močovina:** Do směsi *N*-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny (0,20 g, 0,5 mmol) a Cs₂CO₃ (0,18 g, 0,55 mmol, 1,1 ekviv.) v acetonu reagenční čistoty (10 ml) se přidá přes injekční stříkačku ethyljodid (0,08 ml, 1,0 mmol, 2 ekviv.) a výsledná kašovitá směs se zahřívá při refluxní teplotě po dobu 17 hodin. Reakce se ochladí, filtruje a tuhé kousky se promyjí EtOAc. Spojené organické vrstvy se koncentrují za redukováného tlaku a zbytek se purifikuje preparativní HPLC (60% CH₃CN/40% H₂O/0,05% TFA) k získání požadované močoviny ve formě bezbarevného prášku (0,16 g, 73%): Teplota tání 155-156°C; TLC (20% EtOAc/ 80% hexan) R_f 0,40; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 9H), 1,30 (t, J=6,99 Hz, 3H), 3,97 (q, J=6,99 Hz, 2H), 6,80 (d, J=1,47 Hz, 1H), 6,86 (dm, J=8,82 Hz, 2H), 6,90 (s, 4H), 6,98 (d, J=1,47, 1H), 7,40 (dm, J=8,83 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 14,7, 32,0 (3C), 33,9, 63,3, 102,5, 115,5 (2C), 116,3, 118,4 (2C), 119,7 (2C), 119,8 (2C), 135,0, 136,3, 150,4, 152,1, 152,4, 154,4, 154,7; FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 411 ((M+H)⁺, 15%).

D3. Syntéza ω-karbamoylmočovín

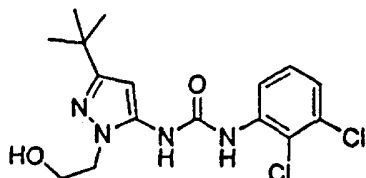


***N*-(3-*tert*-Butyl-1-methyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-acetaminofenyl)methylfenyl)močovina:**

Do roztoku *N*-(3-*tert*-butyl-1-methyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-aminofenyl)methylfenyl)močoviny (0,300 g, 0,795 mmol) v CH₂Cl₂ (15 ml) při teplotě 0°C se přidá acetylchlorid (0,057 ml, 0,795 mmol) následovaný bezvodým Et₃N (0,111 ml, 0,795 mmol). Roztok se ohřívá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, pak se zředí EtOAc (200 ml). Organická vrstva se postupně promyje a 1M roztokem HCl (125 ml), pak vodou (100 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukováného tlaku. Výsledný zbytek se purifikuje filtrací přes silikagelu (EtOAc) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,160 g, 48%): TLC (EtOAc) R_f 0,33; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,17 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,5 Hz,

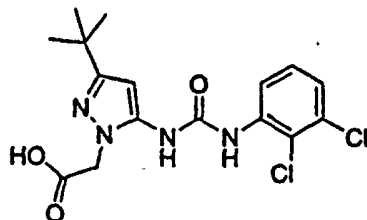
2H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)⁺).

D4. Obecný způsob konverze močoviny obsahujících ester na močoviny obsahující alkohol



***N*-(*N'*-(2-Hydroxyethyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorofenyl)močovina:** Roztok *N*-(*N'*-(2-(2,3-dichlorofenylamino)karbonyloxyethyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorofenyl)močoviny (připravený podle způsobu A3; 0,4 g, 0,72 mmol) a NaOH (0,8 ml, 5N ve vodě, 4,0 mmol) v EtOH (7 ml) se zahřívá při teplotě 65°C po dobu 3 hodin, v průběhu kterých TLC indikuje proběhnutou reakci. Reakční směs se zředí EtOAc (25 ml) a okyslí 2N roztokem HCl (3 ml). Výsledná organická fáze se promyje nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se krystalizuje (Et₂O) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,17 g, 64 %): TLC (60% EtOAc/40% hexan) R_f 0,16; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (s, 9H), 3,70 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,06-8,09 (m, 1H), 9,00 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H); FAB-MS m/z (rel. výskyt) 371 ((M+H)⁺, 100%).

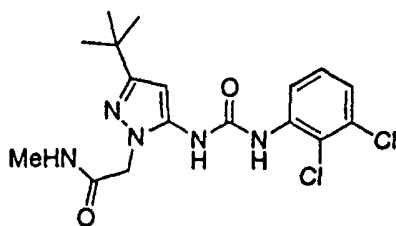
D5a. Obecný způsob konverze močoviny obsahujících ester na močoviny obsahující amid



Krok1: *N*-(*N'*-(Karboxymethyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorofenyl)močovina:

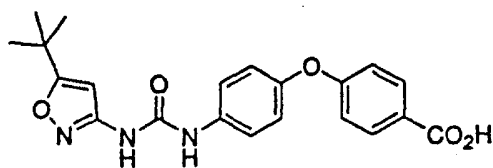
Roztok *N*-(*N'*-(ethoxykarbonylmethyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorofenyl)močoviny (připravený podle způsobu A3, 0,46 g, 1,11 mmol) a NaOH (1,2 ml,

5N v vodě, 6,0 mmol) v EtOH (7 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, v průběhu kterých TLC indikuje proběhnutou reakci. Reakční směs se zředí EtOAc (25 ml) a okyselí 2N roztokem HCl (4 ml). Výsledná organická fáze se promyje nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se krystalizuje (Et₂O/hexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,38 g, 89%): TLC (10% MeOH/90% CH₂Cl₂) R_f 0,04; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,21 (s, 9H), 4,81 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 8,09-8,12 (m, 1H), 8,76 (6b s, 1H), 9,52 (br s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 385 ((M+H)⁺, 100%).



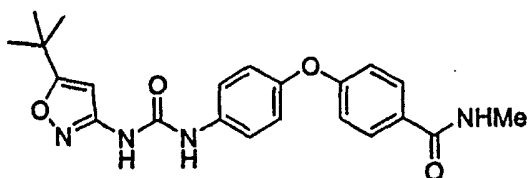
Krok 2. ***N*-(*N'*-((Methylkarbamoyl)methyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorfenyl)močovina:** Roztok *N*-(*N'*-(karboxymethyl)-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(2,3-dichlorfenyl)močoviny (100 mg, 0,26 mmol) a *N,N'*-karbonyldiimidazolu (45 mg, 0,28 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, v průběhu kterých TLC indikuje vznik korespondujícího anhydridu (TLC (50% aceton/50% CH₂Cl₂) R_f 0,81). Pak se přidá suchý methylaminhydrochlorid (28 mg, 0,41 mmol) následovaný diizopropylethylaminem (0,07 ml, 0,40 mmol). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak zředí CH₂Cl₂, promyje vodou (30 ml), nasyceným roztokem NaCl (30 ml), suší (MgSO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 10% aceton/90% CH₂Cl₂ až 40% aceton/60% CH₂Cl₂) a zbytek se krystalizuje (Et₂O/hexan) k získání požadovaného produktu (47 mg, 46%): TLC (60% aceton/40% CH₂Cl₂) R_f 0,59; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,20 (s, 9H), 2,63 (d J=4,5 Hz, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 2H), 8,79 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. výskyt) 398 ((M+H)⁺, 30%).

D5b. Obecný způsob konverze močovín obsahujících ester-na močoviny obsahující amid



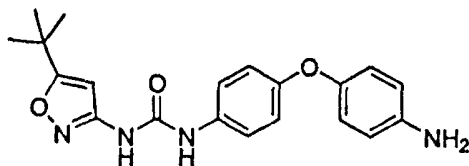
Krok 1. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-karboxyfenyl)oxyfenyl)močovina:**

Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-ethoxyoxykarbonylfenyl)-oxyfenyl)močoviny (0,524 g, 1,24 mmol) ve směsi EtOH (4 ml) a THF (4 ml) se přidá 1M roztok NaOH (2 ml) a výsledný roztok se míchá přes noc při pokojové teplotě. Výsledná směs se zředí vodou (20 ml) a nechá reagovat s 3M roztokem HCl (20 ml) k vznik bílého precipitátu. Tuhé kousky se promyjí vodou (50 ml) a hexanem (50 ml) a suší (přibližně 0,4 mmHg) k získání požadovaného produktu (0,368 g, 75 %). Tato látka se použije v příštím kroku bez další purifikace.



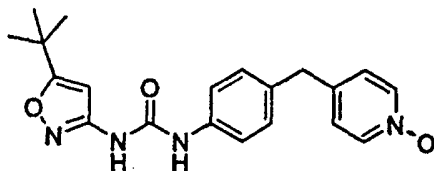
Krok 2. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(N-methylkarbamoyl)fenyl)oxyfenyl)močovina:** Roztok *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-karboxyfenyl)oxyfenyl)močoviny (0,100 g, 0,25 mmol), methylaminu (2,0 M v THF; 0,140 ml, 0,278 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu (76 mg, 0,39 mmol) a *N*-methylmorfolinu (0,030 ml, 0,27 mmol) ve směsi THF (3 ml) a DMF (3ml) se míchá přes noc při pokojové teplotě., pak se nalije do 1M roztoku kyseliny citronové (20 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 15 ml). Spojené organické extrakty se postupně promyjí vodou (3 x 10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 10 ml), suší (Na₂SO₄), filtrují a koncentrují ve vakuu. Výsledný surový olej se purifikuje mžikovou chromatografií (60 % EtOAc/40% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (42 mg, 40%): EI-MS *m/z* 409 ((M+H)⁺).

D6. Obecný způsob konverze močovín obsahujících ω -amin na močoviny obsahující amid



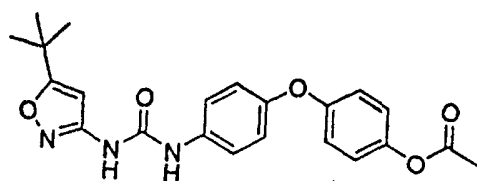
***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-aminofenyl)oxyfenyl)močovina:** Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-*tert*-butoxykarbonylamino)fenyl)oxyfenyl)močoviny (přípraveného analogickým způsobem ke způsobu B6 pak C2b; 0,050 g, 0,11 mmol) v bezvodém 1,4-dioxanu (3 ml) se přidá najednou koncentrovaný roztok HCl (1 ml) a směs se míchá při pokojové teplotě přes noc, pak se nalije do vody (10 ml) a EtOAc (10 ml) a alkalizuje použitím 1M roztoku NaOH (5 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3 x 10 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 ve formě bílé tuhé látky (26 mg, 66%). EI-MS m/z 367 ($(\text{M} + \text{H})^+$).

D7. Obecný způsob oxidace močovín obsahujících pyridin



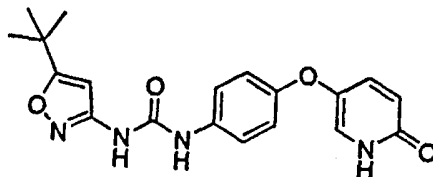
***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(*N*-oxo-4-pyridinyl)methylfenyl)močovina:** Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny (0,100 g, 0,29 mmol) v CHCl_3 (10 ml) se přidá *m*-CPBA (70% čistý, 0,155 g, 0,63 mmol) a výsledný roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se pak nechá reagovat s roztokem K_2CO_3 (10 ml). Po 5 minutách se roztok zředí CHCl_3 (50 ml). Organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem NaHSO_3 (25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (25 ml), suší (MgSO_4) a koncentruje ve vakuu. Zbývá tuhá látka se purifikuje MPLC (15% MeOH/85% EtOAc) k získání *N*-oxidu (0,082 g, 79%).

D8. Obecný způsob pro acylaci močovín obsahujících hydroxy skupinu

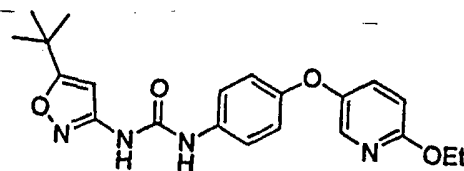


***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-acetoxifynyloxy)fenyl)močovina:** Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyloxy)fenyl)močoviny (0,100 g, 0,272 mmol), *N,N*-dimethylaminopyridinu (0,003 g, 0,027 mmol) a Et₃N (0,075 ml, 0,544 mmol) v bezvodém THF (5 ml) se přidá anhydrid kyseliny octové (0,028 ml, 0,299 mmol) a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Výsledná směs se koncentruje za redukovaného tlaku a zbytek se rozpustí v EtOAc (10 ml). Výsledný roztok se postupně promyje a 5% roztokem kyseliny citronové (10 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (10 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje za redukovaného tlaku k získání oleje, který při stání za redukovaného tlaku (přibližně 0,4 mmHg) na skle pomalu tuhne (0,104 g, 93%): TLC (40% EtOAc/60% hexan) R_f 0,55; FAB-MS *m/z* 410 ((M+H)⁺).

D9. Syntéza ω-alkoxypyridinů

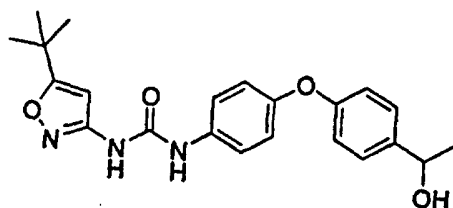


Krok 1. *N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(2(1*H*)-pyridinon-5-yl)oxyfenyl)-močovina: Roztok *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(5-(2-methoxy)pyridyl)-oxyanilin (připravený analogickým způsobem k způsobu B3k a C3b; 1,2 g, 3,14 mmol) a trimethylsilyljodid (0,89 ml, 6,28 mmol) v CH₂Cl₂ (30 ml) se míchá přes noc při pokojové teplotě, pak při teplotě 40°C po dobu 2 hodin. Výsledná směs se koncentruje za redukovaného tlaku a zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 80% EtOAc/20% hexanů až 15% MeOH/85% EtOAc) k získání požadovaného produktu (0,87 g, 75%): Teplota tání 175-180°C; TLC (80% EtOAc/20% hexan) R_f 0,05; FAB-MS *m/z* 369 ((M+H)⁺, 100%).



Krok 2. ***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(5-(2-Ethoxy)pyridyl)oxyfenyl)močovina:** Kašovitá směs *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(2(1H)-pyridinon-5-yl)oxyfenyl)močoviny (0,1 g, 0,27 mmol) a Ag₂CO₃ (0,05 g, 0,18 mmol) v benzenu (3 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 10 min. Přidá se jodethan (0,023 ml, 0,285 mmol) a výsledná směs se zahřívá při refluxní teplotě přes noc. Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu a filtruje přes vrstvu Celitu®, pak koncentruje za redukováného tlaku. Zbytek se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (gradient 25% EtOAc/75% hexanů až 40% EtOAc/60% hexanů) k získání požadovaného produktu (0,041 g, 38%): Teplota tání 146°C; TLC (40% EtOAc/60% hexan) R_f 0,49; FAB-MS *m/z* 397 ((M+H)⁺, 100%).

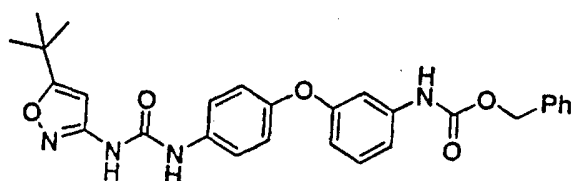
D10. Redukce močovín obsahujících aldehyd nebo keton na močoviny obsahující hydroxid



***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(1-hydroxyethyl)fenyl)oxyfenyl)močovina:**

Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(1-acetylphenyl)oxyfenyl)močoviny (připravený analogickým způsobem k způsobu B1 a C2b; 0,060 g, 0,15 mmol) v MeOH (10 ml) se najednou přidá NaBH₄ (0,008 g, 0,21 mmol). Směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, pak koncentruje ve vakuu. Přidá se voda (20 ml) a 3M roztok HCl (2 ml) a výsledná směs se extrahuje EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (3 x 10 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 10 ml), suší (MgSO₄) a koncentrují ve vakuu. Výsledná bílá tuhá látka se purifikuje tritací (Et₂O/hexan) k získání požadovaného produktu (0,021 g, 32 %): Teplota tání 80-85°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,26 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,90 (m, 4H), 7,29 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 396 ((M + H)⁺).

D11. Syntéza močovín substituovaných dusíkem Curtiovým přesmykem močovín substituovaných karboxy skupinou

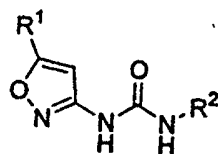


***N*-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-(benzyloxykarbonylamino)fenyl)oxyfenyl)močovina:** Do roztoku *N*-(5-*tert*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-karboxyfenyl)oxyfenyl)močoviny (připravený analogickým způsobem k způsobu B3a, krok 2 a C2b; 1,0 g, 2,5 mmol) v bezvodém toluenu (20 ml) se přidá Et₃N (0,395 ml, 2,8 mmol) a DPPA (0,610 ml, 2,8 mmol). Směs se zahřívá za stálého míchání při teplotě 80°C po dobu 1,5 h, ochladí na pokojovou teplotu. Přidá se benzylalkohol (0,370 ml, 3,5 mmol) a směs se zahřívá za stálého míchání při teplotě 80°C po dobu 3 hodin, pak ochladí na pokojovou teplotu. Výsledná směs se nalije do 10% roztoku HCl (50 ml) a výsledný roztok extrahuje EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (3 x 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2 x 50 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentrují ve vakuu. Surový olej se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (30% EtOAc/70% hexan) k získání požadovaného produktu ve formě bílé tuhé látky (0,7 g, 60 %): Teplota tání 73-75°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,26 (s, 9H), 5,10 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,70 (m, 7H), 8,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); HPLC ES-MS *m/z* 501 ((*M*+H)⁺).

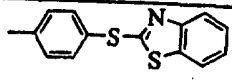
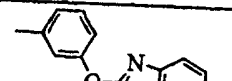
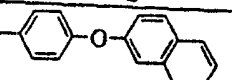
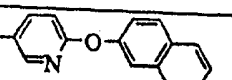
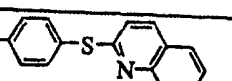
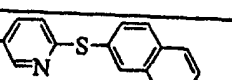
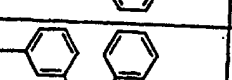
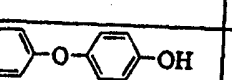
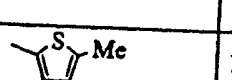
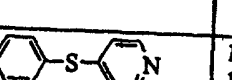
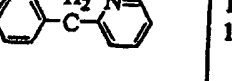
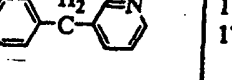
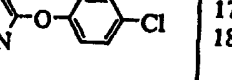
Následující sloučeniny byly syntetizovány podle obecných způsobů uvedených výše:

Tabulka 1

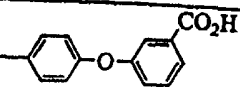
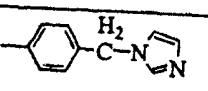
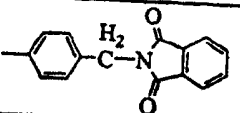
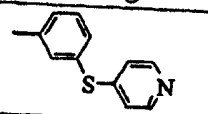
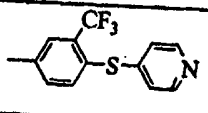
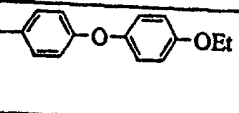
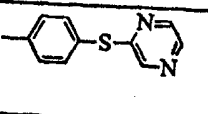
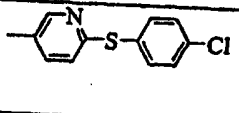
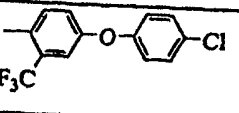
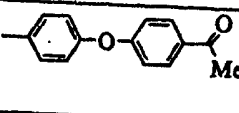
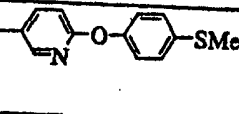
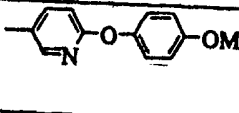
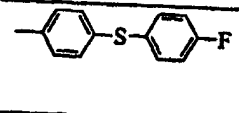
5-substituované-3-izoxazolylmočoviny

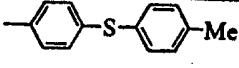
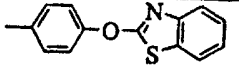
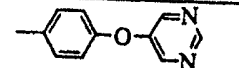
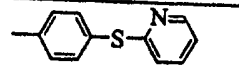
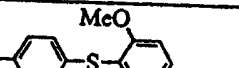
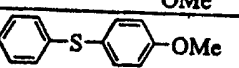
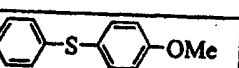
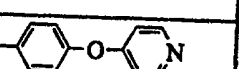
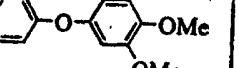
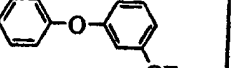
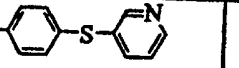
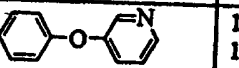
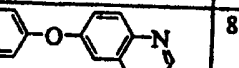


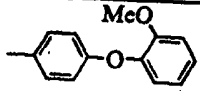
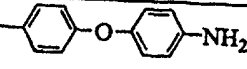
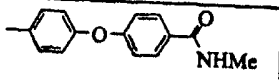
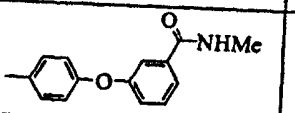
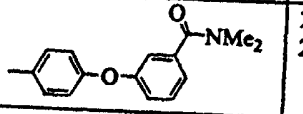
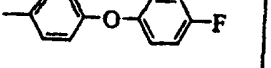
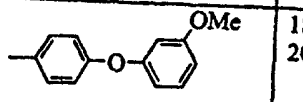
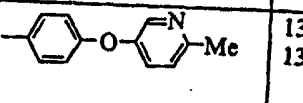
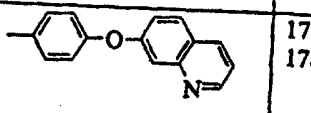
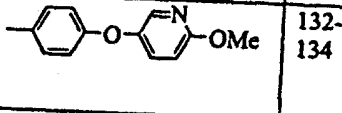
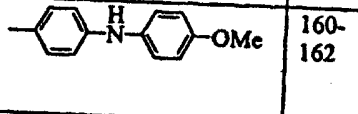
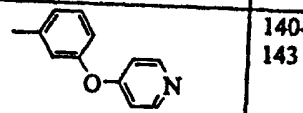
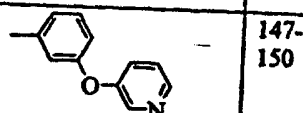
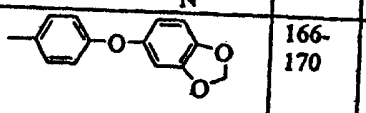
Číslo	R¹	R²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
1	<i>t</i> -Bu		148-149			352 (M+H)+ [FAB]	C1c
2	<i>t</i> -Bu		176-177	0.16	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	386 (M+H)+ [FAB]	C2b
3	<i>t</i> -Bu			0.50	30% EtOAc/ 70% hexan	400 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C2b
4	<i>t</i> -Bu		156-157	0.50	30% EtOAc/ 70% hexan	366 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C2b
5	<i>t</i> -Bu			0.80	40% EtOAc/ 60% hexan	492 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C2b
6	<i>t</i> -Bu		190-191	0.15	30% EtOAc/ 70% hexan	350 (M+) [EI]	C2b
7	<i>t</i> -Bu			0.55	20% EtOAc/ 80% hexan	352 (M+H)+ [FAB]	C2b
8	<i>t</i> -Bu			0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	367 (M+) [EI]	C2b
9	<i>t</i> -Bu			0.15	20% EtOAc/ 80% hexan	363 (M+) [EI]	C2b
10	<i>t</i> -Bu			0.30	20% EtOAc/ 80% hexan	381 (M+) [EI]	C2b

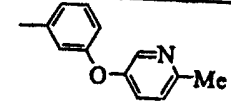
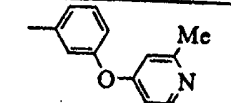
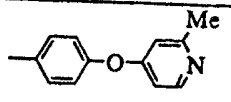
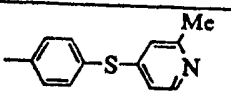
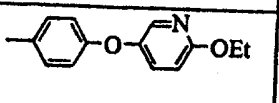
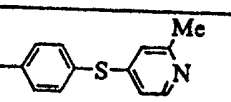
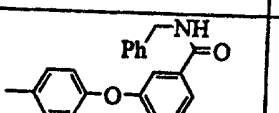
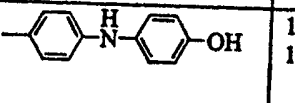
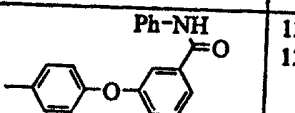
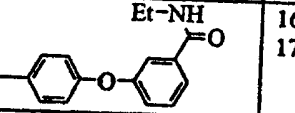
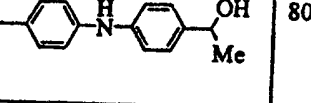
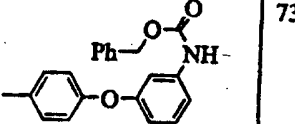
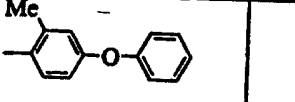
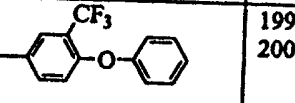
11	<i>t</i> -Bu			0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	425 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3b, C2b
12	<i>t</i> -Bu		175- 177	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	409 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a, Krok 1, B3b Krok 2, C2b
13	<i>t</i> -Bu			0.35	30% EtOAc/ 70% hexan	402 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3b, C2b
14	<i>t</i> -Bu			0.20	30% EtOAc/ 70% hexan	403 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3b, C2b
15	<i>t</i> -Bu			0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	419 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3b, C2b
16	<i>t</i> -Bu			0.20	30% EtOAc/ 70% hexan	419 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3b, C2b
17	<i>t</i> -Bu			0.40	30% EtOAc/ 70% hexan	352 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C2b
18	<i>t</i> -Bu			0.40	30% EtOAc/ 70% hexan	365 (M+) [EI]	C2b
19	<i>t</i> -Bu			0.15	30% EtOAc/ 70% hexan	367 (M+) [EI]	B3a, C2b, D2Krok 1
20	<i>t</i> -Bu		200- 201	0.20	20% EtOAc/ 80% hexan	280 (M+H)+ [FAB]	C6
21	<i>t</i> -Bu		178- 179			368 (M+) [EI]	B4a, C2b
22	<i>t</i> -Bu		164- 165	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	351 (M+H)+ [FAB]	B1, C2b
23	<i>t</i> -Bu		170- 172	0.15	30% EtOAc/ 70% hexan	351 (M+H)+ [FAB]	B7, B1, C2b
24	<i>t</i> -Bu		179- 182	0.20	30% EtOAc/ 70% hexan	387 (M+H)+ [FAB]	C2b

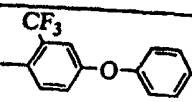
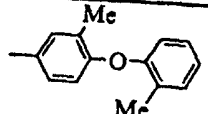
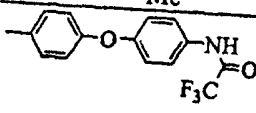
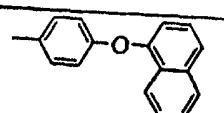
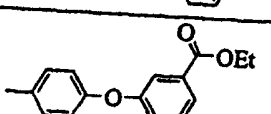
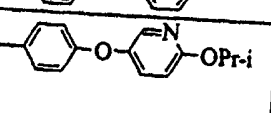
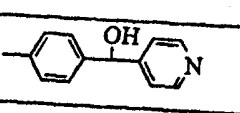
25	<i>t</i> -Bu			0.55	40% EtOAc/ 60% hexan	410 (M+H)+ [FAB]	B3b, C2b, D2 Krok1, D8
26	<i>t</i> -Bu		176- 182	0.55	25% EtOAc/ 75% hexan	366 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b
27	<i>t</i> -Bu			0.40	25% EtOAc/ 75% hexan	366 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b
28	<i>t</i> -Bu		150- 158	0.45	25% EtOAc/ 75% hexan	380 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b
29	<i>t</i> -Bu			0.30	25% EtOAc/ 75% hexan	368 (M+H)+ [FAB]	C2b
30	<i>t</i> -Bu		118- 122	0.50	25% EtOAc/ 75% hexan	420 (M+H)+ [FAB]	B3a Krok 1, B3b Krok 2, C2b
31	<i>t</i> -Bu		195- 197	0.30	25% EtOAc/ 75% hexan	397 (M+) [FAB]	C2b
32	<i>t</i> -Bu			0.80	25% EtOAc/ 75% hexan	366 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b
33	<i>t</i> -Bu		155- 156	0.55	30% EtOAc/ 70% hexan	382 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b
34	<i>t</i> -Bu		137- 141	0.62	25% EtOAc/ 75% hexan	410 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b, D2
35	<i>t</i> -Bu		164- 166	0.60	25% EtOAc/ 75% hexan	410 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b, D2
36	<i>t</i> -Bu		78-80	0.15	25% EtOAc/ 75% hexan	368 (M+H)+ [FAB]	C2b
37	<i>t</i> -Bu		167- 169			374 (M+H)+ [FAB]	B3i, B1, C2b
38	<i>t</i> -Bu		200 dec	0.30	5% MeOH/ 0.5% AcOH/ 94.5% CH2Cl2	396 (M+H)+ [FAB]	B3a Krok 2, C2b

39	<i>t</i> -Bu		234 dec	0.30	5% MeOH/ 0.5% AcOH/ 94.5% CH ₂ Cl ₂	396 (M+H)+ [FAB]	B3a Krok 2, C2b
40	<i>t</i> -Bu		203- 206	0.35	10% MeOH/ 0.5% AcOH/ 89.5% EtOAc	340 (M+H)+ [FAB]	B8, B2b, C2b
41	<i>t</i> -Bu		177- 180			419 (M+H)+ [FAB]	B8, B2b, C2b
42	<i>t</i> -Bu		158- 159	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	369 (M+H)+ [FAB]	B4a, C2b
43	<i>t</i> -Bu		180- 181	0.15	30% EtOAc/ 70% hexan	437 (M+H)+ [FAB]	B4a, C2b
44	<i>t</i> -Bu		140- 142	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	396 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b, D2
45	<i>t</i> -Bu		68-71	0.30	50% EtOAc/ 50% hexan	370 (M+H)+ [FAB]	B4a, C2b
46	<i>t</i> -Bu		183- 186	0.30	30% EtOAc/ 70% hexan	403 (M+H)+ [CI]	C2b
47	<i>t</i> -Bu		98- 101	0.25	10% EtOAc/ 90% hexan	454 (M+H)+ [FAB]	C2b
48	<i>t</i> -Bu		163- 166	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	394 (M+H)+ [FAB]	B1, C2b
49	<i>t</i> -Bu		144- 147	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	399 (M+H)+ [FAB]	C2b
50	<i>t</i> -Bu		155- 157	0.25	40% EtOAc/ 60% hexan	383 (M+H)+ [FAB]	C2b
51	<i>t</i> -Bu		162- 164	0.35	25% EtOAc/ 75% hexan	386 (M+H)+ [FAB]	C2b

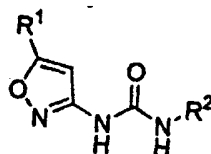
52	<i>t</i> -Bu		149-150	0.15	15% EtOAc/ 85% hexan	382 (M+H)+ [FAB]	C2b
53	<i>t</i> -Bu		77-80	0.30	30% EtOAc/ 70% hexan	408 (M+) [EI]	B3e, C2b
54	<i>t</i> -Bu		162-164	0.17	40% EtOAc/ 60% hexan	354 (M+H)+ [FAB]	B3j, C2b
55	<i>t</i> -Bu		73-76	0.20	30% EtOAc/ 70% hexan	368 (M+) [EI]	B2, C2b
56	<i>t</i> -Bu		73-75	0.15	25% EtOAc/ 75% hexan	428 (M+H)+ [FAB]	B2, C2b
57	<i>t</i> -Bu		143-145	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	398 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
58	<i>t</i> -Bu		148-151	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	428 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
59	<i>t</i> -Bu			0.30	100% EtOAc	353 (M+H)+ [FAB]	B4b, C3b
60	<i>t</i> -Bu		126-129	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	412 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
61	<i>t</i> -Bu		201-204	0.25	10% EtOAc/ 90% hexan	396 (M+H)+ [FAB]	B3a, C2b, D2
62	<i>t</i> -Bu		163-164	0.30	40% EtOAc/ 60% hexan	369 (M+H)+ [FAB]	B4a, C2b
63	<i>t</i> -Bu		162-163	0.20	25% EtOAc/ 75% hexan	363 (M+) [EI]	C2b
64	<i>t</i> -Bu		127-129	0.22	40% EtOAc/ 60% hexan	353 (M+H)+ [FAB]	B3e Krok 1, B2, C2b
65	<i>t</i> -Bu		85-87	0.20	50% EtOAc/ 50% hexan	402 (M+) [EI]	B3e Krok 1, B2, C2b

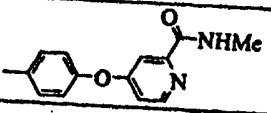
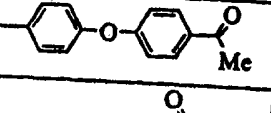
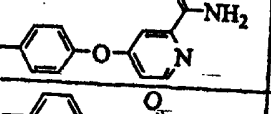
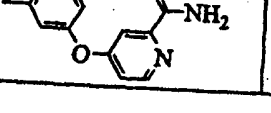
66	<i>t</i> -Bu		108-110	0.25	10% EtOAc/ 90% hexan	381 (M+) [EI]	B3e, C2b
67	<i>t</i> -Bu		186-189	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	367 (M+H)+ [FAB]	B6, C2b, D6
68	<i>t</i> -Bu		221-224	0.25	60% EtOAc/ 40% hexan	409 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b, D5b
69	<i>t</i> -Bu		114-117	0.25	60% EtOAc/ 40% hexan	409 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b, D5b
70	<i>t</i> -Bu		201-203	0.25	60% EtOAc/ 40% hexan	423 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b, D5b
71	<i>t</i> -Bu		148-151	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	370 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
72	<i>t</i> -Bu		188-201	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	382 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
73	<i>t</i> -Bu		134-136	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	367 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
74	<i>t</i> -Bu		176-178	0.25	50% EtOAc/ 50% hexan	403 (M+H)+ [FAB]	B3e, C2b
75	<i>t</i> -Bu		132-134	0.52	40% EtOAc/ 60% hexan	383 (M+H)+ [FAB]	B3k, C3b
76	<i>t</i> -Bu		160-162	0.79	75% EtOAc/ 25% hexan	381 (M+H)+ [FAB]	C3a
77	<i>t</i> -Bu		140-143	0.25	50% EtOAc/ 50% CH2Cl2	352 (M+) [EI]	B4b, C3b
78	<i>t</i> -Bu		147-150	0.25	50% EtOAc/ 50% CH2Cl2	352 (M+) [EI]	B3f, C3b
79	<i>t</i> -Bu		166-170	0.44	50% EtOAc/ 50% hexan	396 (M+H)+ [FAB]	C3b

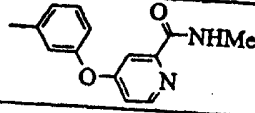
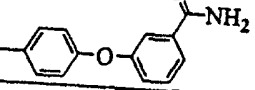
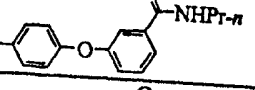
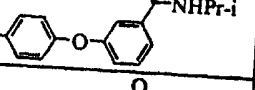
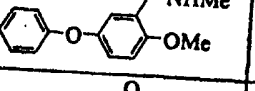
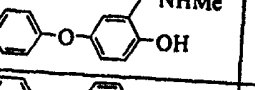
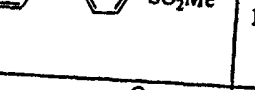
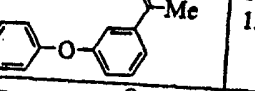
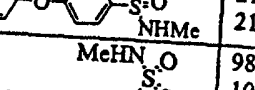
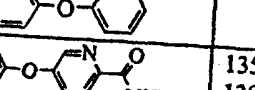
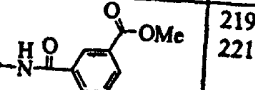
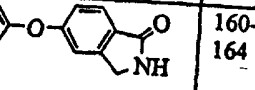
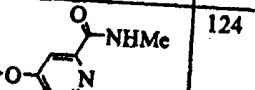
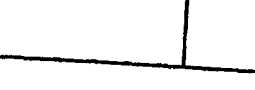
80	<i>t</i> -Bu		190-193	0.25	50% EtOAc/ 50% CH ₂ Cl ₂	367 (M+H) ⁺ [FAB]	B3g, C3b
81	<i>t</i> -Bu		136-140	0.25	50% EtOAc/ 50% CH ₂ Cl ₂	367 (M+H) ⁺ [FAB]	B4b, C3b
82	<i>t</i> -Bu		65-67	0.25	50% EtOAc/ 50% CH ₂ Cl ₂	367 (M+H) ⁺ [FAB]	B4b, C3b
83	<i>t</i> -Bu		68-72	0.25	50% EtOAc/ 50% CH ₂ Cl ₂	383 (M+H) ⁺ [FAB]	B4a, C3b
84	<i>t</i> -Bu		146	0.49	40% EtOAc/ 60% hexan	397 (M+H) ⁺ [FAB]	B3k C3b, D9
85	<i>t</i> -Bu		164-165	0.25	50% EtOAc/ 50% CH ₂ Cl ₂	382 (M) ⁺ [EI]	B4a, C3b
86	<i>t</i> -Bu		175-177	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	485 (M+H) ⁺ [FAB]	B3e, C3b, D5b
87	<i>t</i> -Bu		137-141	0.30	50% EtOAc/ 50% hexan	366 (M) ⁺ [EI]	C3a, D2 krok1
88	<i>t</i> -Bu		120-122	0.25	20% EtOAc/ 80% hexan	471 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3e, C3b, D5b
89	<i>t</i> -Bu		168-170	0.25	50% EtOAc/ 50% hexan	423 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3e, C3b, D5b
90	<i>t</i> -Bu		80-85	0.25	50% EtOAc/ 50% hexan	396 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1, C2b, D10
91	<i>t</i> -Bu		73-75	0.25	30% EtOAc/ 70% hexan	501 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3e, C3b, D11
92	<i>t</i> -Bu			0.50	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	366 (M+H) ⁺ [FAB]	B1a
93	<i>t</i> -Bu		199-200	0.59	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	419 (M) ⁺ [FAB]	B1a

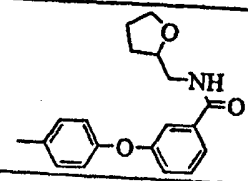
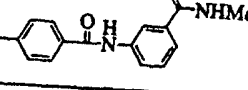
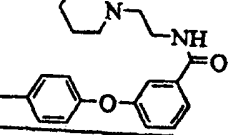
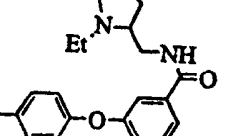
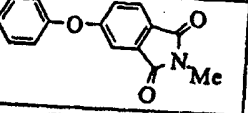
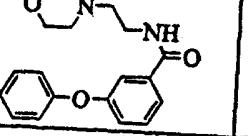
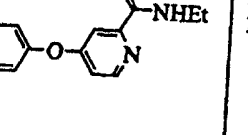
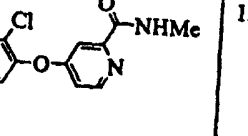
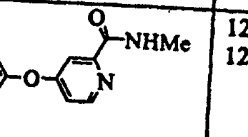
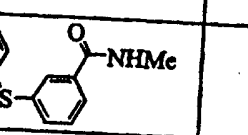
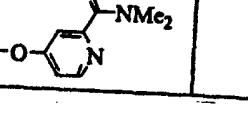
94	<i>t</i> -Bu			0.59	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	419 (M ⁺) [FAB]	B1a
95	<i>t</i> -Bu		78-82	0.25	10% EtOAc / 90% CH ₂ Cl ₂	379 (M ⁺) [EI]	B3e, C3b
96	<i>t</i> -Bu		214-217	0.75	60% EtOAc / 40% hexan	463 (M+H) ⁺ [FAB]	C2b, D3
97	<i>t</i> -Bu		235	0.35	25% EtOAc / 75% hexan	402 (M+H) ⁺ +v	B3b, C2b
98	<i>t</i> -Bu		153-155	0.25	30% EtOAc / 70% hexan	424 (M+H) ⁺ [FAB]	B3e, C2b
99	<i>t</i> -Bu		100	0.62	40% EtOAc / 60% hexan	411 (M+H) ⁺ [FAB]	B3a, B1, C3b
100	<i>t</i> -Bu		110-115	0.15	100% EtOAc	367 (M+H) ⁺ [FAB]	

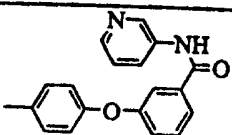
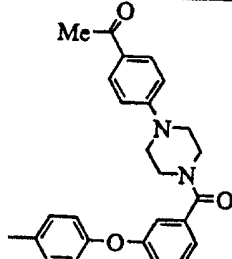
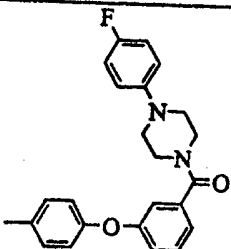
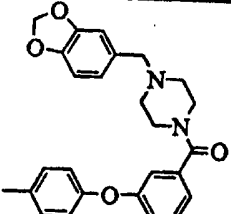
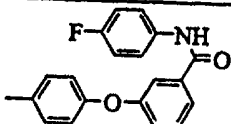
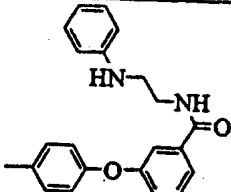
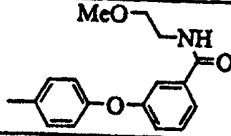
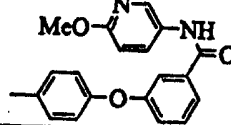
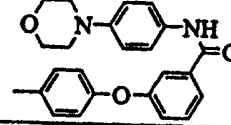
Tabulka 1 - pokračování
5-substituované-3-izoxalylmočoviny



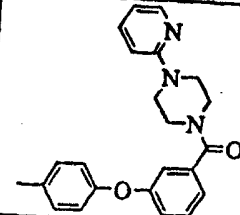
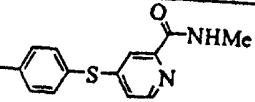
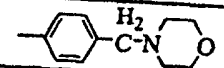
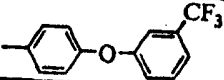
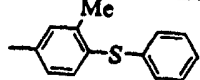
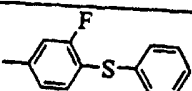
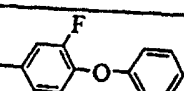
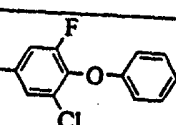
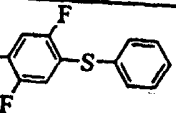
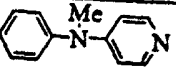
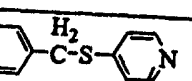
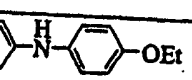
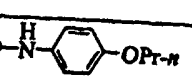
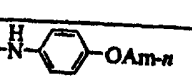
Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
101	<i>t</i> -Bu			0.50	100% EtOAc	410 (M+H) ⁺ [FAB]	B10, B4b, C2b
102	<i>t</i> -Bu		153-155			395 (M+H) ⁺ [FAB]	C3b
103	<i>t</i> -Bu			0.52	100% EtOAc	396 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B10, B4b, C2b
104	<i>t</i> -Bu			0.75	100% EtOAc	396 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B10, B4b, C2b

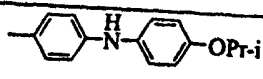
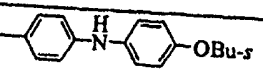
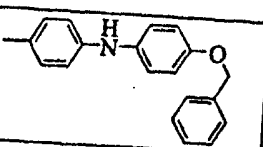
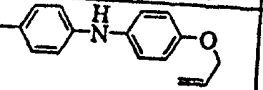
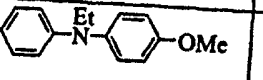
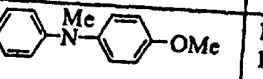
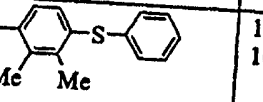
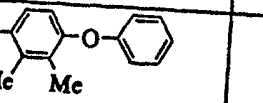
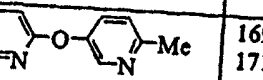
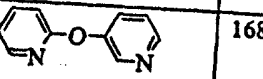
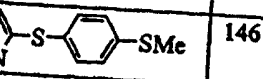
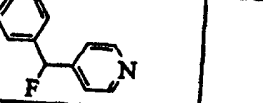
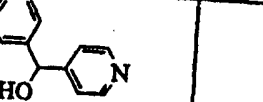
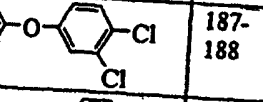
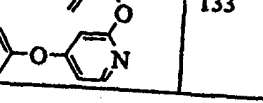
105	<i>t</i> -Bu		107-110	0.85	100% EtOAc	410 (M+H) ⁺ [FAB]	B10, B4b, C2b
106	<i>t</i> -Bu		132-135				B3d krok 2, C3a
107	<i>t</i> -Bu			0.58	100% EtOAc		C3a, D5b
108	<i>t</i> -Bu			0.58	100% EtOAc		C3a, D5b
109	<i>t</i> -Bu		137-140	0.62	100% EtOAc	439 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B12, D5b krok 2, C3a
110	<i>t</i> -Bu		163-166	0.73	100% EtOAc	425 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B12, D5b krok 2, C3a
111	<i>t</i> -Bu		180-181				B3b krok 1, B11, B3d krok 2, C2a
112	<i>t</i> -Bu		135-139				B3b, C2a
113	<i>t</i> -Bu		212-215				B3d krok 2a, C2a
114	<i>t</i> -Bu		98-100				B3d krok 2, C2a
115	<i>t</i> -Bu		135-138				B10, B4b, C2a
116	<i>t</i> -Bu		219-221	0.78	80% EtOAc/ hexan	437 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a, D5b krok 2
117	<i>t</i> -Bu		160-164				B3a krok 1, B3d krok 2, C3a
118	<i>t</i> -Bu		124	0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan		C1c, D5b

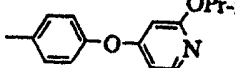
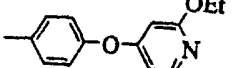
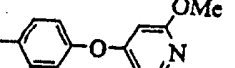
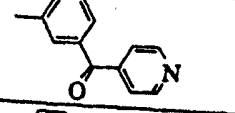
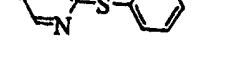
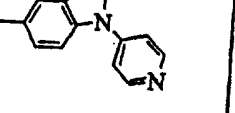
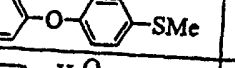
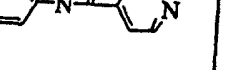
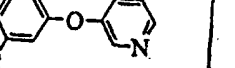
119	<i>t</i> -Bu		73-75	0.41	100% EtOAc	479 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a, C4a, D5b
120	<i>t</i> -Bu			0.32	100% EtOAc	436 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C1b, D5b krok 1, krok 2
121	<i>t</i> -Bu			0.23	10% MeOH/ 90% CH2Cl2	506 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a, C4a, D5b
122	<i>t</i> -Bu			0.18	10% MeOH/ 90% CH2Cl2	506 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a, C4a, D5b
123	<i>t</i> -Bu		229-231	0.37	40% EtOAc/ 60% hexan	435 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	D5b krok 1, B3d krok 2, C3a
124	<i>t</i> -Bu			0.21	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	508 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a, C4a, D5b
125	<i>t</i> -Bu		167-170	0.34	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	424 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
126	<i>t</i> -Bu		124	0.26	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan		C3b, D5b
127	<i>t</i> -Bu		125-128	0.28	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan		C3b, D5b
128	<i>t</i> -Bu			0.37	50% EtOAc/ 50% petrolether	426 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
129	<i>t</i> -Bu			0.10	50% EtOAc/ 50% petrolether	424 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b

130	<i>t</i> -Bu			0.18	70% EtOAc/ 30% hexan	472 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	D5b krok 2
131	<i>t</i> -Bu			0.32		582 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
132	<i>t</i> -Bu			0.57		558 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
133	<i>t</i> -Bu			0.21		598 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
134	<i>t</i> -Bu			0.86		489 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
135	<i>t</i> -Bu			0.64		514 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
136	<i>t</i> -Bu			0.29		453 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
137	<i>t</i> -Bu			0.70		502 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
138	<i>t</i> -Bu			0.50		556 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b

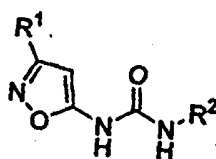
07.08.00

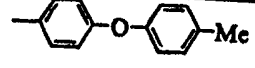
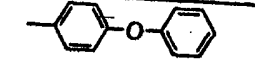
139	<i>t</i> -Bu			0.27		541 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
140	<i>t</i> -Bu		211- 212	0.27	50% EtOAc/ 50% petrolether	426 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
141	<i>t</i> -Bu		195- 198				B8, C2a
142	<i>t</i> -Bu		170- 171				C3a
143	<i>t</i> -Bu		141- 144	0.63	5% acetone / 95% CH2Cl2	382 (M+H)+ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
144	<i>t</i> -Bu			0.57	5% acetone / 95% CH2Cl2	386 (M+H)+ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
145	<i>t</i> -Bu		145- 148	0.44	5% acetone / 95% CH2Cl2	370 (M+H)+ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
146	<i>t</i> -Bu		197- 202	0.50	5% acetone / 95% CH2Cl2	404 (M+H)+ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
147	<i>t</i> -Bu			0.60	5% acetone / 95% CH2Cl2	404 (M+H)+ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
148	<i>t</i> -Bu		126- 129	0.17	30% MeOH/ 70% EtOAc	366 (M+H)+ [FAB]	B4c, C4a
149	<i>t</i> -Bu					383 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
150	<i>t</i> -Bu		156- 159	0.48	40% EtOAc/ hexan	395 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a, D2 krok1, krok 2
151	<i>t</i> -Bu		157- 159	0.51		409 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a, D9 krok 1, krok 2
152	<i>t</i> -Bu		130- 132	0.60		437 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a, D9 krok 1, krok 2

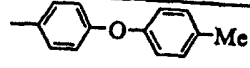
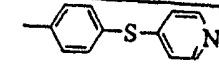
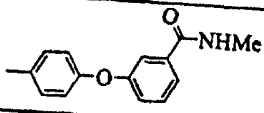
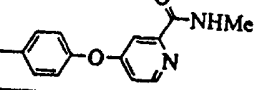
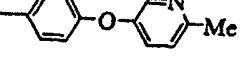
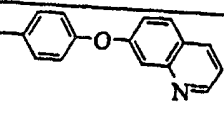
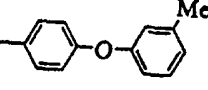
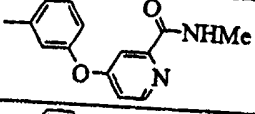
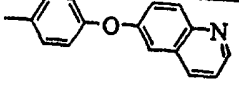
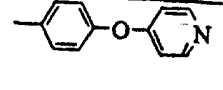
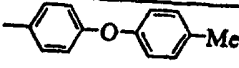
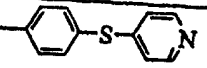
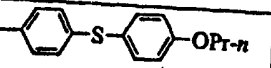
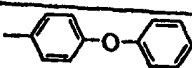
153	<i>t</i> -Bu		146-150	0.54	40% EtOAc/hexan	409 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a, D2 krok1, krok2
154	<i>t</i> -Bu		145-148	0.57	40% EtOAc/hexan	423 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a, D2 krok1, krok2
155	<i>t</i> -Bu		175-178	0.51	40% EtOAc/hexan	457 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a, D2 krok1, krok2
156	<i>t</i> -Bu		149-152	0.48	40% EtOAc/hexan	407 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a, D1 krok1, krok2
157	<i>t</i> -Bu		146-147	0.36	40% EtOAc/hexan	409 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3a
158	<i>t</i> -Bu		156-158	0.43	40% EtOAc/hexan	395 (M+H) ⁺ [FAB]	C3a
159	<i>t</i> -Bu		164-168	0.52	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	396 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3b krok1,2, C1d
160	<i>t</i> -Bu			0.36	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	380 (M+H) ⁺ [FAB]	B3b krok1,2, C1d
161	<i>t</i> -Bu		169-171			368 (M+H) ⁺ [FAB]	C3b
162	<i>t</i> -Bu		168	0.11	50% EtOAc / 50% petrolether		C3b
163	<i>t</i> -Bu		146				C3b
164	<i>t</i> -Bu			0.45	100% EtOAc	369 (M+H) ⁺ [FAB]	C2b
165	<i>t</i> -Bu			0.20	100% EtOAc	367 (M+H) ⁺ [FAB]	B9, C2b
166	<i>t</i> -Bu		187-188	0.46	30% EtOAc/hexan	421 (M+H) ⁺ [FAB]	C3b
167	<i>t</i> -Bu		133	0.36		409 (M+H) ⁺ [FAB]	C3a, D9 krok1, krok2

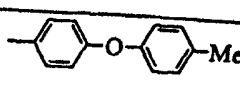
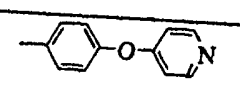
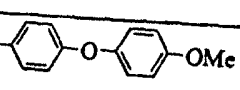
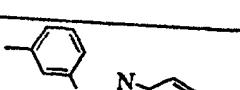
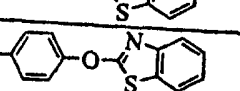
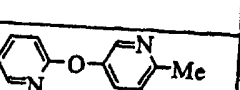
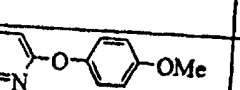
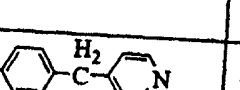
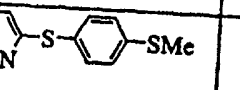
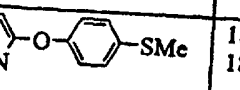
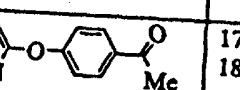
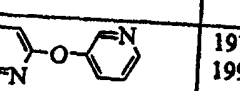
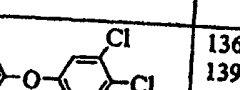
168	<i>t</i> -Bu			0.39	40% EtOAc/ 60% hexan	411 (M+H)+ [FAB]	C3a, D9 krok 1,
169	<i>t</i> -Bu			0.32	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	397 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3k, C8
170	<i>t</i> -Bu			0.21	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	383 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3k, C8
171	<i>t</i> -Bu			0.60	100% EtOAc	365 (M+H)+ [FAB]	C2b
172	<i>t</i> -Bu			0.16	30% EtOAc/ 70% hexan	369 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
173	<i>t</i> -Bu		125- 129	0.09	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan		C3b
174	<i>t</i> -Bu		147- 149				B3b, C2a
175	<i>t</i> -Bu			0.30	100% EtOAc	380 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a, D5b krok 2
176	<i>t</i> -Bu			0.50	25% EtOAc/ 75% hexan	353 (M+H)+ [CI]	MS 4b, C8 B

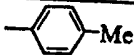
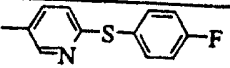
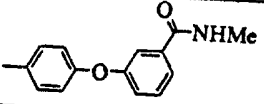
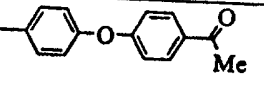
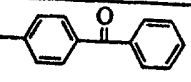
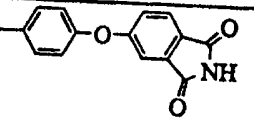
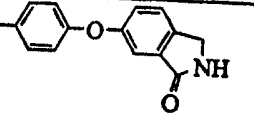
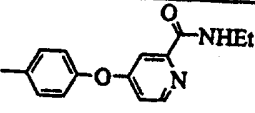
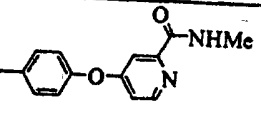
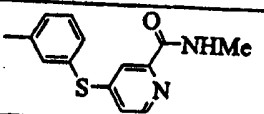
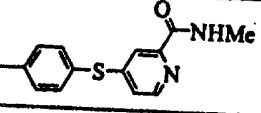
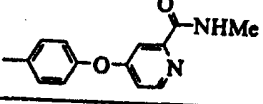
Tabulka 2
2,3-substituované-5-izoxazolylmočoviny



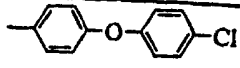
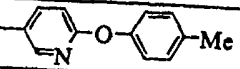
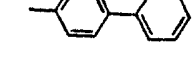
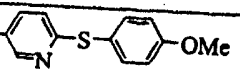
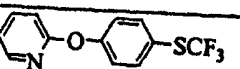
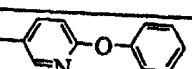
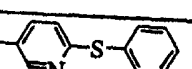
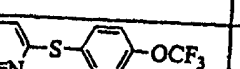
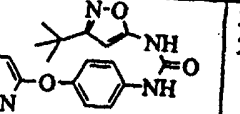
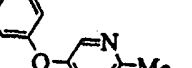
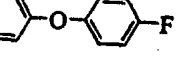
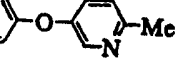
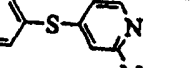
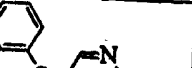
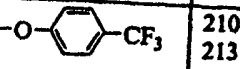
Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
177	Me		169- 170	0.25	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	324 (M+H)+ [FAB]	C1b
178	<i>i</i> -Pr		153- 156	0.54	50% EtOAc/ 50% petrolether	338 (M+H)+ [FAB]	C1b

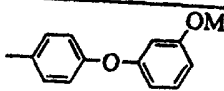
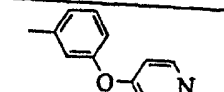
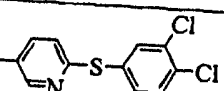
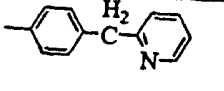
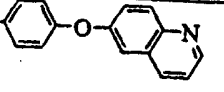
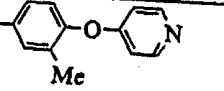
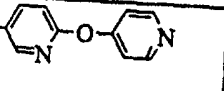
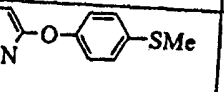
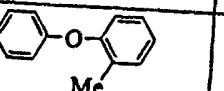
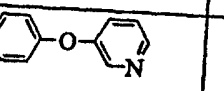
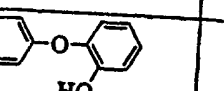
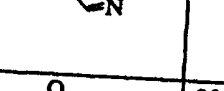
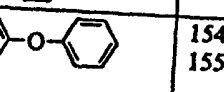
179	i-Pr		166-170	0.54	50% EtOAc/ 50% petrolether	352 (M+H)+ [FAB]	C1b
180	i-Pr		112-117	0.29	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	355 (M+H)+ [FAB]	A2, B4a, C3a
181	i-Pr			0.08	50% EtOAc/ 50% hexan	395 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
182	i-Pr		169-170	0.20	50% EtOAc/ 50% petrolether	396 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
183	i-Pr			0.10	50% EtOAc/ 50% hexan	353 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
184	i-Pr			0.09	50% EtOAc/ 50% hexan	389 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
185	i-Pr			0.23	30% EtOAc/ 70% hexan	352 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
186	i-Pr		194-195	0.29	50% EtOAc/ 50% petrolether	396 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
187				0.03	50% EtOAc/ 50% hexan	401 (M+H)+ [FAB]	C8
188						351 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
189			175-178	0.43	50% EtOAc/ 50% petrolether	364 (M+H)+ [FAB]	C1b
190	t-Bu			0.21	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	369 (M+H)+ [FAB]	B4a, C2a
191	t-Bu			0.52	50% EtOAc/ 50% hexan	426 (M+H)+ [FAB]	B5, C4a
192	t-Bu		182-184			352 (M+H)+ [FAB]	C1b

193	<i>t</i> -Bu		165 dec	0.34	60% EtOAc/ 40% petrolether	366 (M+H)+ [FAB]	C1b
194	<i>t</i> -Bu		210 dec	0.05	5% acetone / 95% CH2Cl2	353 (M+H)+ [FAB]	C3a
195	<i>t</i> -Bu		174- 175	0.25	5% acetone / 95% CH2Cl2	382 (M+H)+ [FAB]	C3a
196	<i>t</i> -Bu		90-92	0.16	5% acetone / 95% CH2Cl2	409 (M+H)+ [FAB]	C2a
197	<i>t</i> -Bu		221 dec	0.14	5% acetone / 95% CH2Cl2	409 (M+H)+ [FAB]	C2a
198	<i>t</i> -Bu		196- 198	0.17	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	368 (M+H)+ [FAB]	A2, B3h, C3a
199	<i>t</i> -Bu		204- 206	0.27	50% EtOAc/ 50% petrolether	383 (M+H)+ [FAB]	A2, B3a, C3a
200	<i>t</i> -Bu		179- 180			351 (M+H)+ [FAB]	A2, C3a
201	<i>t</i> -Bu			0.33	50% EtOAc/ 50% petrolether	414 (M+) [EI]	A2, B4a, C3a
202	<i>t</i> -Bu		188- 189	0.49	50% EtOAc/ 50% petrolether	399 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2, B4a, C3a
203	<i>t</i> -Bu		179- 180	0.14	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	395 (M+H)+ [FAB]	A2, B4a, C3a
204	<i>t</i> -Bu		197- 199	0.08	10% acetone / 90% CH2Cl2	353 (M+H)+ [FAB]	A2, B3h, C3a
205	<i>t</i> -Bu		136- 139	0.33	50% EtOAc/ 50% petrolether	421 (M+H)+ [FAB]	A2, B3h, C3a
206	<i>t</i> -Bu		213 dec	0.05	5% acetone / 95% CH2Cl2	369 (M+H)+ [FAB]	C3a

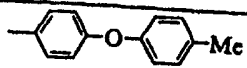
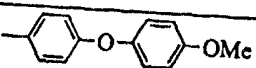
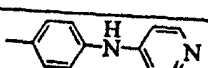
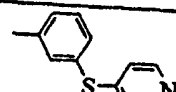
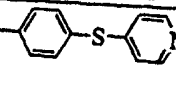
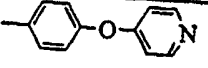
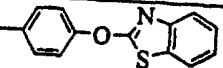
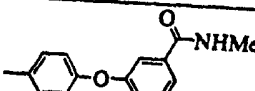
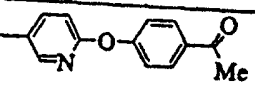
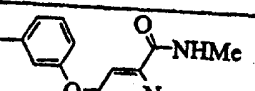
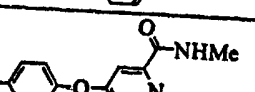
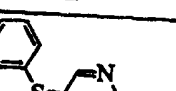
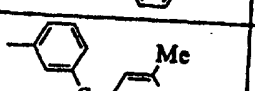
207	<i>t</i> -Bu			0.60	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	274 (M+H) ⁺ [FAB]	C2a
208	<i>t</i> -Bu		118- 121	0.19	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	387 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, B4a, C3a
209	<i>t</i> -Bu		217- 219	0.18	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
210	<i>t</i> -Bu			0.48	50% EtOAc/ 50% hexan	394 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
211	<i>t</i> -Bu			0.17	30% EtOAc/ 70% hexan	364 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
212	<i>t</i> -Bu			0.79	70% EtOAc/ 30% hexan	421 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B3d krok 2, C3a
213	<i>t</i> -Bu			0.50	50% EtOAc/ 50% hexan	407 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B3d krok 2, C3a
214	<i>t</i> -Bu		182- 185	0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	424 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
215	<i>t</i> -Bu		198- 200	0.20	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	444 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
216	<i>t</i> -Bu			0.24	50% EtOAc/ 50% petrolether	426 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
217	<i>t</i> -Bu		215- 217			426 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
218	<i>t</i> -Bu		188- 200	0.22	50% EtOAc/ 50% petrolether	410 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b

07.08.00

219	<i>t</i> -Bu		214-215	0.35	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂		A2, C2b
220	<i>t</i> -Bu		180				C3b
221	<i>t</i> -Bu		160-162	0.58	50% EtOAc / 50% petrolether	336 (M ⁺) [CI]	C3b
222	<i>t</i> -Bu			0.18	50% EtOAc / 50% petrolether		C3b
223	<i>t</i> -Bu		163-165	0.21	5% MeOH / 95% CH ₂ Cl ₂	453 (M ⁺) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
224	<i>t</i> -Bu		208-212	0.17	5% MeOH / 95% CH ₂ Cl ₂	353 (M ⁺) ⁺ [FAB]	C3b
225	<i>t</i> -Bu		109-112	0.17	5% MeOH / 95% CH ₂ Cl ₂	369 (M ⁺) ⁺ [FAB]	C3b
226	<i>t</i> -Bu		155-156	0.57	10% MeOH / CH ₂ Cl ₂	453 (M ⁺) ⁺ [FAB]	C3b
227	<i>t</i> -Bu		231-234	0.54	10% MeOH / CH ₂ Cl ₂	534 (M ⁺) ⁺ [FAB]	C3b
228	<i>t</i> -Bu		179-180	0.24	5% MeOH / 95% CHCl ₃		A2, C3b
229	<i>t</i> -Bu			0.30	5% MeOH / 95% CHCl ₃	370 (M ⁺) ⁺ [FAB]	A2, C3b
230	<i>t</i> -Bu		178-180	0.20	5% MeOH / 95% CHCl ₃		A2, C3b
231	<i>t</i> -Bu		186-187	0.20	5% MeOH / 95% CHCl ₃		A2, C3b
232	<i>t</i> -Bu		149-152	0.28	5% MeOH / 95% CHCl ₃		A2, C3b
233	<i>t</i> -Bu		210-213	0.06	10% MeOH / CH ₂ Cl ₂	421 (M ⁺) ⁺ [FAB]	C3b

234	<i>t</i> -Bu		132-133	0.43	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
235	<i>t</i> -Bu		71-73	0.27	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
236	<i>t</i> -Bu		176-177	0.44	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂	437 (M+H) ⁺ [FAB]	C3b
237	<i>t</i> -Bu			0.09	50% EtOAc/ 50% hexan	351 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
238	<i>t</i> -Bu			0.16	50% EtOAc/ 50% hexan	403 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
239	<i>t</i> -Bu			0.15	50% EtOAc/ 50% hexan	381 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
240	<i>t</i> -Bu		215-216	0.19	100% EtOAc	370 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
241	<i>t</i> -Bu			0.42	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂		
242	<i>t</i> -Bu			0.74	100% EtOAc	366 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B4b, C8
243	<i>t</i> -Bu			0.12	30% EtOAc/ 70% hexan	421 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
245	<i>t</i> -Bu			0.68	100% EtOAc	368 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B4b, C8
246	<i>t</i> -Bu		142-144	0.13	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan		A2, C3b
247	<i>t</i> -Bu		205-207	0.31	50% EtOAc/ 50% petrolether	410 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
248			154-155	0.50	50% EtOAc/ 50% petrolether	365 (M) ⁺ [EI]	C1b

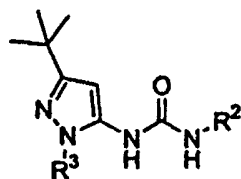
07.08.00

249			160-162	0.37	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	380 (M+H) ⁺ [FAB]	C1b
250			196-199	0.58	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	342 (M+H) ⁺ [FAB]	C1b
251			137-138	0.25	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	396 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, B3a, C3a
252				0.18	5% MeOH/CHCl ₃	364 (M) ⁺ [EI]	A2, C3a
253			215-221 dec			383 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, B4a, C3a
254			187-188	0.42	10% MeOH/CHCl ₃	383 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, B4a, C3a
255			90-92	0.19	30% EtOAc/ 70% petrolether	366 (M) ⁺ [EI]	A2, C3a
257			199-200	0.33	70% EtOAc/ 30% petrolether	423 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, B3c, C3a
258			117-119	0.14	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
259				0.37	75% EtOAc/ 25% hexan	409 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
260			194-195	0.25	50% EtOAc/ 50% petrolether	424 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
261			216-217	0.20	50% EtOAc/ 50% petrolether	424 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C3b
262			62-65	0.18	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
263			86-89	0.16	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b

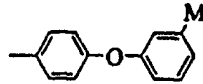
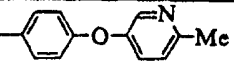
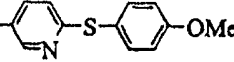
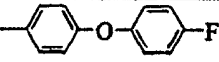
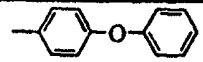
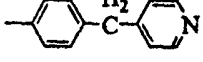
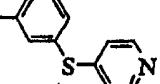
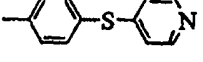
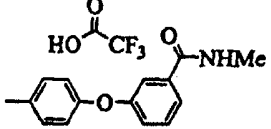
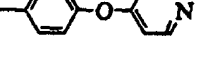
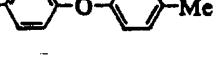
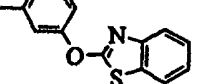
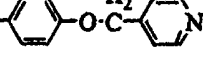
264			145-146	0.32	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
265				0.23	5% MeOH/ 95% CHCl ₃	381 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, C3b
266				0.20	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	396 (M+H) ⁺ [FAB]	A2, C3b
267				0.38	50 % EtOAc/ 50% hexan	366 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
268				0.14	50 % EtOAc/ 50% hexan	367 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
269				0.21	50 % EtOAc/ 50% hexan	383 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
270				0.10	50 % EtOAc/ 50% hexan	365 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
271				0.14	50 % EtOAc/ 50% hexan	365 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
272				0.35	50% EtOAc/ 50% hexan	382 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
273				0.48	50% EtOAc/ 50% hexan	382 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
274				0.20	100% EtOAc	367 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B4b, C8
275				0.56	100% EtOAc	435 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B4b, C8
276				0.57	75% EtOAc/ 25% hexan	383 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
277				0.40	100% EtOAc		B3f, C8

278		63-65			410 (M+H)+ [FAB]	A2, C3a
279		84	0.16	5% MeOH/ 95% CHCl3	381 (M+H)+ [FAB]	A2, C3a
280		189-192	0.16	5% MeOH/ 95% CHCl3	397 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2, B4a, C3a
281		189-191	0.17	5% MeOH/ 95% CHCl3	397 (M+H)+ [FAB]	A2, B4a, C3a
282		123-125			414 (M+H)+ [FAB]	A2, C3a
283		175-177	0.16	5% MeOH/ 95% CHCl3	379 (M+H)+ [FAB]	A2, C3a
284		135-137	0.33	5% MeOH/ 95% CHCl3		A2, C3b
285		67	0.41	5% MeOH/ 95% CHCl3		A2, C3b
286		155-156	0.38	50% EtOAc/ 50% petrolether	377 (M+) [EI]	C1b
287			0.18	5% MeOH/ 95% CHCl3	379 (M+H)+ [FAB]	A2, C3b

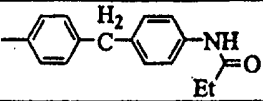
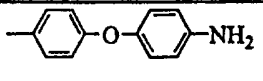
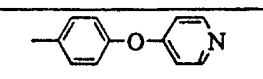
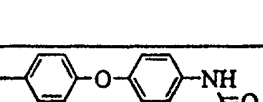
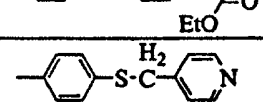
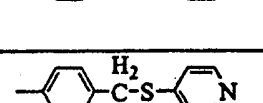
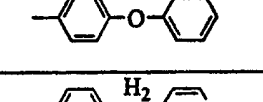
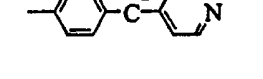
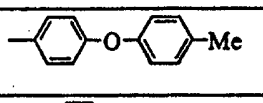
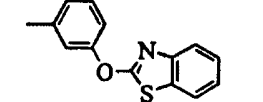
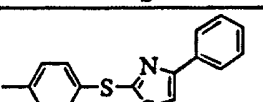
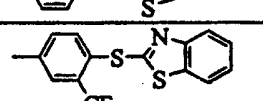
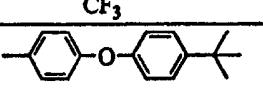
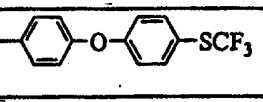
Tabulka 3

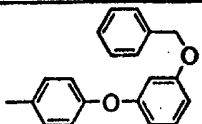
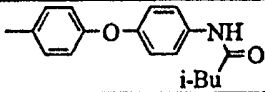
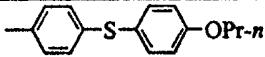
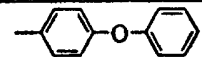
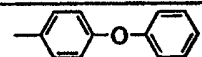
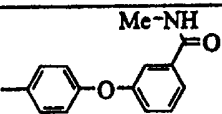
*N*¹-substituované-3-*tert*-butyl-5-pyrazolylmočoviny

Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
289	H			0.07	50% EtOAc/ 50% hexan	393 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
290	H		181-183			381 (M+H)+ [FAB]	C2b

291	H			0.30	50 EtOAc/ 50% hexan	%	365 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
292	H						366 (M+H)+ [FAB]	C8
293	H			0.53	50% EtOAc/ 50% hexan		398 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
294	H						369 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
295	H			0.27	50% EtOAc/ 50% hexan		351 (M+H)+ [FAB]	C1c
296	H			0.59	50% EtOAc/ 50% hexan		327 (M+H)+ [FAB]	C1c
297	H			0.30	60% acetone / 40% CH2Cl2		350 (M+H)+ [FAB]	C4a
298	H			0.07	5% MeOH/ 95% CHCl3		368 (M+H)+ [FAB]	B4a, C4a
299	H			0.18	5% MeOH/ 95% CHCl3		367 (M+) [EI]	B4a, C4a
300	H		160- 161				408 (M+H)+ [FAB]	A5, B6, C3b izolovaný v soli TFA
301	H		228- 232 dec	0.24	10% MeOH/ CHCl3		351 (M+) [EI]	C3a
302	H		204	0.06	5% acetone / 95% CH2Cl2		364 (M+) [EI]	C3b
303	H		110- 111	0.05	5% acetone / 95% CH2Cl2		408 (M+H+)	C3b
304	Me			0.10	20% acetone / 80% CH2Cl2		380 (M+H)+ [FAB]	C4a

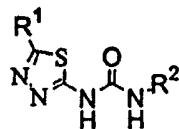
305	Me		99-101	0.19	100% EtOAc	452 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B12, D5b krok 2, C3a
306	Me			0.48	30% acetone / 70% CH2Cl2	378 (M+H)+ [FAB]	B1, C3a
307	Me		135-137	0.03	30% EtOAc/ 70% hexan	408 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a
308	Me			0.35	70% acetone / 30% CH2Cl2	382 (M+H)+ [FAB]	B4a, C4a
309	Me			0.46	70% acetone / 30% CH2Cl2	382 (M+H)+ [FAB]	B4a, C4a
310	Me			0.32	70% acetone / 30% CH2Cl2	450 (M+H)+ [FAB]	B3b, C4a
311	Me			0.09	50% EtOAc/ 50% hexan	381 (M+H)+ [FAB]	C4a
312	Me			0.61	100% EtOAc	397 (M+H)+ [FAB]	B3c, C4a
313	Me			0.25	50% EtOAc/ 50% hexan	453 (M+H)+ [FAB]	B5, C4a
314	Me			0.65	100% EtOAc	462 (M+H)+ [FAB]	B6, C4a
315	Me			0.67	100% EtOAc	478 (M+H)+ [FAB]	B6, C4a
316	Me			0.50	100% EtOAc	378 (M+H)+ [FAB]	C4a
317	Me			0.33	100% EtOAc	420 (M+H)+ [FAB]	C4a, D3
318	Me			0.60	10% voda / 90% CH3CN	478 (M+H)+ [FAB]	C4a, D3

319	Me			0.55	100% EtOAc	434 (M+H)+ [FAB]	C4a, D3
320	Me			0.52	100% EtOAc	380 (M+H)+ [FAB]	C4a
321	Me			0.25	60% acetone / 40% CH2Cl2	366 (M+H)+ [FAB]	C4a
322	Me			0.52	100% EtOAc	452 (M+H)+ [FAB]	C4a, D3
323	Me			0.34	60% acetone / 40% CH2Cl2	396 (M+H)+ [FAB]	C4a
324	Me			0.36	60% acetone / 40% CH2Cl2	396 (M+H)+ [FAB]	C4a
325	Me		147- 149			365 (M+H)+ [FAB]	C1c
326	Me		161- 162	0.15	4% MeOH/ 96% CH2Cl2	364 (M+H)+ [FAB]	C2b
327	Me		228 dec			379 (M+H)+ [FAB]	C2b
328	Me			0.30	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	422 (M+H)+ [FAB]	C2b
329	Me			0.46	100% EtOAc	464 (M+H)+ [FAB]	B3c, C4a
330	Me			0.52	100% EtOAc	506 (M+H)+ [FAB]	B3c, C4a
331	Me			0.75	100% EtOAc	421 (M+H)+ [FAB]	B3c, C4a
332	Me			0.50	100% EtOAc	465 (M+H)+ [FAB]	B3c, C4a
333	Me			0.50	100% EtOAc	349 (M+H)+ [FAB]	C4a

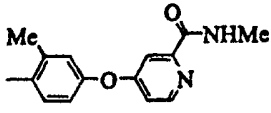
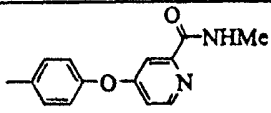
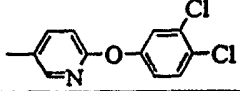
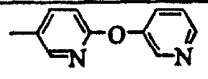
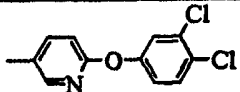
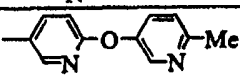
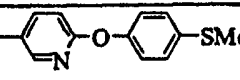
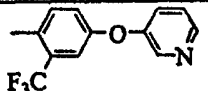
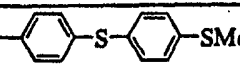
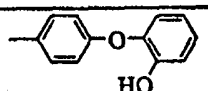
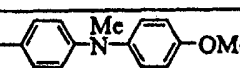
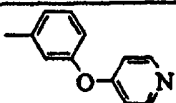
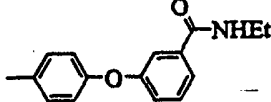
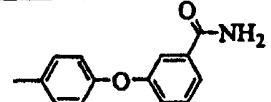
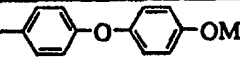
334	Me			0.60	100% EtOAc	471 (M+H)+ [FAB]	B2, C4a
335	Me			0.52	100% EtOAc	466 (M+H)+ [FAB]	C4a, D3
336	Me			0.42	100% EtOAc	439 (M+H)+ [FAB]	B5, C4a
337	-CH ₂ -CF ₃					433 (M+H)+ [FAB]	C3a
338	-(CH ₂) ₂ CN			0.37	50% EtOAc/ 50% hexan	404 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A3, C1b
339			159- 161			508 (M+H)+ [FAB]	A5, B6, C2b

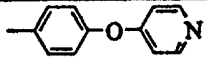
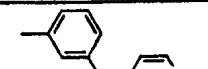
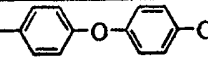
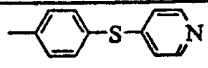
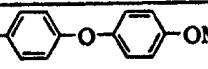
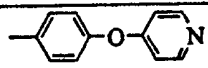
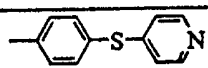
Tabulka 4

5-substituované-2-thiadiazolylmočoviny



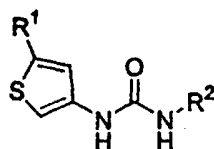
Číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
340	<i>t</i> -Bu			0.37	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	399 (M+H)+ [FAB]	B3a, C3a
341	<i>t</i> -Bu			0.26	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂	370 (M+H)+ [FAB]	C3a
342	<i>t</i> -Bu					386 (M+H)+ [FAB]	B4a, C3a
343	<i>t</i> -Bu			0.30	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	383 (M+H)+ [FAB]	C1b
344	<i>t</i> -Bu			0.60	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂	412 (M+H)+ [FAB]	C3b
345	<i>t</i> -Bu		245- 250	0.23	100% EtOAc	456 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B3a krok 1, B12, D5b krok 2, C3a
346	<i>t</i> -Bu			0.10	50% EtOAc/ 50% petrolether		C3b
347	<i>t</i> -Bu			0.13	50% EtOAc/ 50% petrolether	441 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
348	<i>t</i> -Bu			0.14	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	441 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
349	<i>t</i> -Bu			0.23	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	461 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
350	<i>t</i> -Bu			0.09	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	461 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b

351	<i>t</i> -Bu			0.13	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% hexan	441 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b, D5b
352	<i>t</i> -Bu		159- 160	0.10	50% EtOAc/ 50% petrolether	427 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3b
353	<i>t</i> -Bu			0.47	10% MeOH/ CH2Cl2	438 (M+H)+ [FAB]	C3b
354	<i>t</i> -Bu			0.31	10% MeOH/ CH2Cl2	371 (M+H)+ [FAB]	C3b
355	<i>t</i> -Bu			0.51	10% MeOH/ CH2Cl2	400 (M+H)+ [FAB]	C3b
356	<i>t</i> -Bu			0.43	10% MeOH/ CH2Cl2	385 (M+H)+ [FAB]	C3b
357	<i>t</i> -Bu			0.70	10% MeOH/ CH2Cl2	416 (M+H)+ [FAB]	C3b
358	<i>t</i> -Bu			0.11	50% EtOAc/ 50% hexan	438 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
359	<i>t</i> -Bu			0.06	5% MeOH/ 95% CH2Cl2	432 (M+H)+ [FAB]	C3b
360	<i>t</i> -Bu			0.20	50% EtOAc/ 50% hexan	385 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
361	<i>t</i> -Bu		107- 110	0.05	30% EtOAc/ 70% hexan	412 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C3a
362	<i>t</i> -Bu			0.16	100% EtOAc	370 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C8
363				0.12	100% EtOAc		C4a, D5b
364			183- 185				B3d krok 2, C3a
365				0.19	6% MeOH/ 94% CHCl3	413 (M+H)+ [FAB]	A6, C3b

366			248-249	0.34	6% MeOH/ 94% CHCl ₃		A6, C3b
367				0.20		400 (M+H) ⁺ [FAB]	A6, C3b
368			182-183	0.33	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A6, C3b
369			180-181	0.19	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A6, C3b
370			168-169	0.24	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A6, C3b
371			168-171	0.17	6% MeOH/ 94% CHCl ₃		A6, C3b
372			156-158	0.19	6% MeOH/ 94% CHCl ₃		A6, C3b

Tabulka 5

5-substituované-3-thienylmočoviny

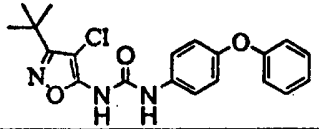
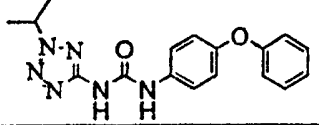
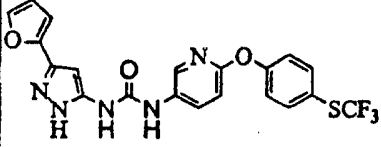
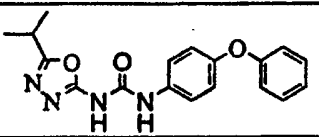
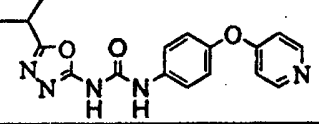
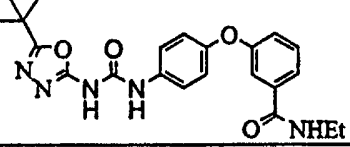
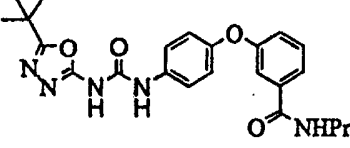
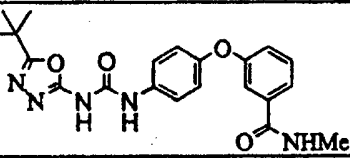
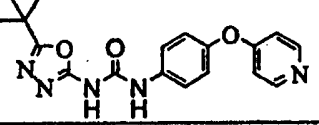
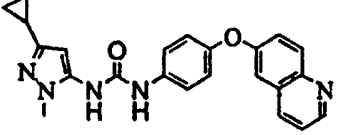


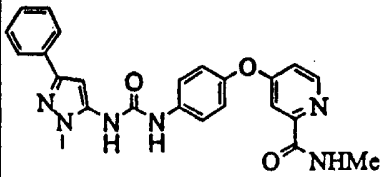
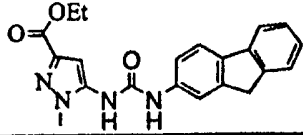
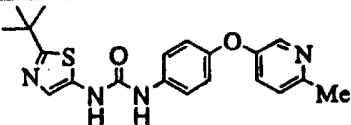
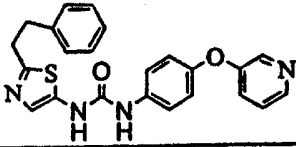
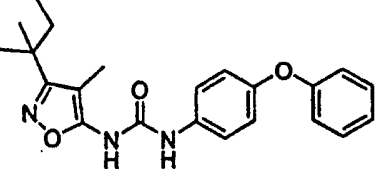
Číslo	R¹	R²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
373	<i>t</i> -Bu		144- 145	0.68	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂		A4b, C1a
374	<i>t</i> -Bu			0.52	30% Et ₂ O/ 70% petrolether	381 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	
375	<i>t</i> -Bu			0.26	30% Et ₂ O/ 70% petrolether	397 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	need recipe
376	<i>t</i> -Bu			0.28	50% Et ₂ O/ 50% petrolether	368 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	need recipe
377	<i>t</i> -Bu		57			381 (M+H) ⁺ [FAB]	A4a
378	<i>t</i> -Bu			0.15	50% EtOAc/ 50% petrolether	365 (M) ⁺ [EI]	A4a
379	<i>t</i> -Bu			0.44	50% EtOAc/ 50% petrolether	383 (M+H) ⁺ [FAB]	A4a
380	<i>t</i> -Bu					384 (M+H) ⁺ [FAB]	A4a
381	<i>t</i> -Bu		176- 177	0.45	20% EtOAc/ 80% hexan	425 (M+H) ⁺ [FAB]	D2

Tabulka 5

Další močoviny

Číslo	R²	Teplota tání (°C)	TLC R _f	Rozp. systém	Hmotn. Spektrom. [Zdroj]	Způsob syntézy
382		161- 163	0.71	20% EtOAc/ 80% hexan	367 (M+H) ⁺ , 369 (M+3) ⁺ [FAB]	D1

383		145-147	0.57	5% MeOH/ 95% CHCl ₃		A2, C3b
384		132-135	0.33	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	339 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	A9, C1d
385			0.60	50% EtOAc/ 50% hexane	462 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8
386			0.28	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	339 (M+H) ⁺ [FAB]	A7, C1d
387					340 (M+H) ⁺ [FAB]	B3b krok 1,2, C1d
388		174-5			424 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B4b, C8
389		198-200				C3b, D5b
390		169-170	0.23	100% EtOAc		B4b, C8
391		167-171	0.12	100% EtOAc		B4b, C8
392			0.08	50% EtOAc/ 50% hexane	400 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	C8

393			0.55	90% EtOAc/ 10% hexan	443 (M+H)+ [FAB]	B10, B4b, C2b
394		230 dec			377 (M+H)+ [HPLC ES- MS]	C5
395			0.48	50% EtOAc/ 50% hexan	383 (M+H)+ [FAB]	C8
396					417 (M+H)+ [HPLC ES- MS]	C8
397		155- 157	0.44	5% acetone / 95% CH ₂ Cl ₂	380 (M+H)+ [FAB]	C1b

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 tekutého 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 hodnoty IC_{50} 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 standardních 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 ohřevu inaktivovaného 10% fetálního hovězího séra a 200 mM glutaminu. Medium buněčné kultury a aditiv 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 zdroje tkáňové kultury a nechalo se v inkubátoru při teplotě 37°C o 5% CO_2 pevně připojovat po celou noc. Sloučeniny se titrovaly v mediu posloupným zředěním a přidaly do 96 kultivačních misek s buněčnými kulturami. Buňky se nechaly růst 5 dnů typicky s doplněním nové sloučeniny obsahující medium třetí den. 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 1μ Ci 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 agarózou v dokonalém mediu RPMI, překrytím spodní vrstvy obsahující pouze 0,64% agaru v dokonalém mediu RPMI o 24 kultivačních miskách s tkáňovou kulturou. Dokonalé medium plus posloupná zředění se přidala do misek a inkubovala při teplotě 37°C v inkubátoru o 5% CO_2 po dobu 10 – 14 dnů s opakovaným dávkováním čerstvého média obsahujícího sloučeninu v 3 – 4 denních intervalech. Vznik 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).

Tyto testy prokázaly, že sloučeniny vzorce I jsou aktivní při inhibování aktivity rafkinasy a při inhibování onkogenického růstu buněk.

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.

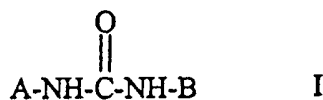
Inhibiční účinek sloučenin na rafkinasu, a proto také na nádory (např. pevné karcinomy) zprostředkované rafkinasou, může být dále demonstrován *in vivo* technikami Monia *et al.* (Nat. Med. 1996, 2, 668 – 75).

Předchozí příklady mohou být připraveny s podobným úspěchem nahrazením obecně nebo specificky popsaných reaktantů a/nebo provozních podmínek tohoto vynálezu za ty, 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. Použití sloučeniny vzorce I



kde B je substituováno nebo nesubstituováno, až na tricyklickou, arylovou nebo heteroarylovou částí mající až 30 atomů uhlíku s alespoň jednou 5-člennou nebo 6-člennou aromatickou strukturou obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, kde pokud B je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu až z perhalogenové sloučeniny a X_n , kde index n je 0 – 3 a každé X je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, 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_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$;

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

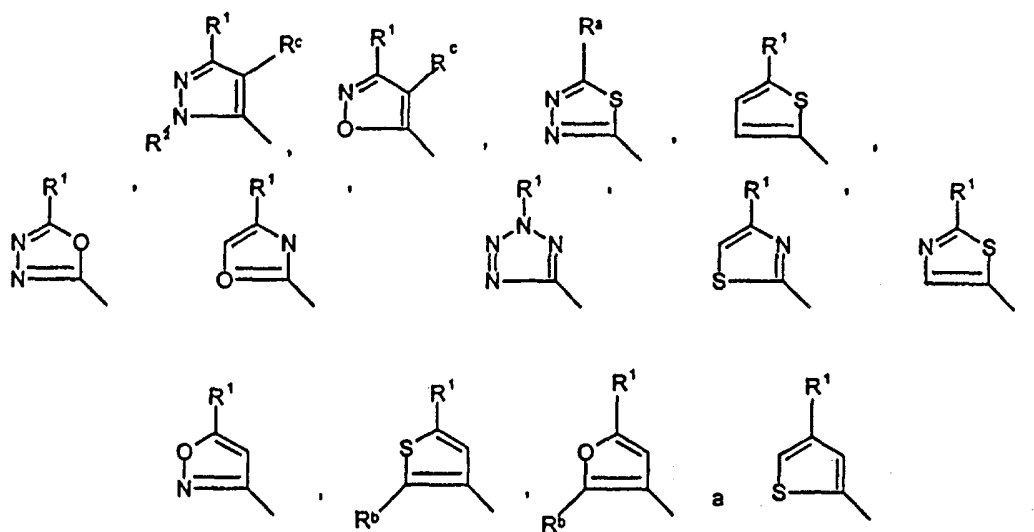
kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylu,

kde Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{NR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$,

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

Ar je 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 – 4 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5$,

$-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, 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 pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_4 - C_{24} alkheteroarylu a C_7 - C_{24} alkarylu a A je heteroarylová část vybraná ze skupiny sestávající z



kde

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu.

substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající z H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, 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 substituent R^2 je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$ a halogenu až z perhalogenové substituce

příčemž substituenty R^3 a $R^{3'}$ jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^{4'}$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^4R^{4'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_6-C_{14} arylu, C_3-C_{13} heteroarylu, C_7-C_{24} alkarylu, C_4-C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1-C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3-C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6-C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3-C_{13} heteroarylu; a

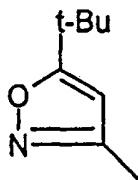
kde substituenty R^4 a $R^{4'}$ jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, C_1-C_{10} alkylu, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_6-C_{14} arylu, C_3-C_{13} heteroarylu, C_7-C_{24} alkarylu, C_4-C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1-C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3-C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6-C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3-C_{13} heteroarylu.

substituent R^a je C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_{10} cykloalkyl, až na perhalogen substituovaný C_1-C_{10} alkyl a až na perhalogen substituovaný C_3-C_{10} cykloalkyl; a

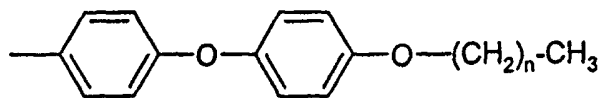
substituent R^b je vodík nebo halogen,

substituent R^c je vodík, halogen, C_1-C_{10} alkyl, až na perhalogen substituovaný C_1-C_{10} alkyl nebo kombinace se substituentem R^1 a kruhem z atomů uhlíku, ke kterému jsou substituenty R^1 a R^c vázány, k vznik 5-členného nebo 6-členného cykloalkylového, arylového nebo hetarylového kruhu s 0 – 2 členy vybranými z O, N a S;

s výhradou spočívající v tom, že tam, kde A je sloučenina vzorce

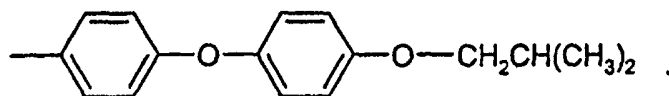


není B sloučenina vzorce



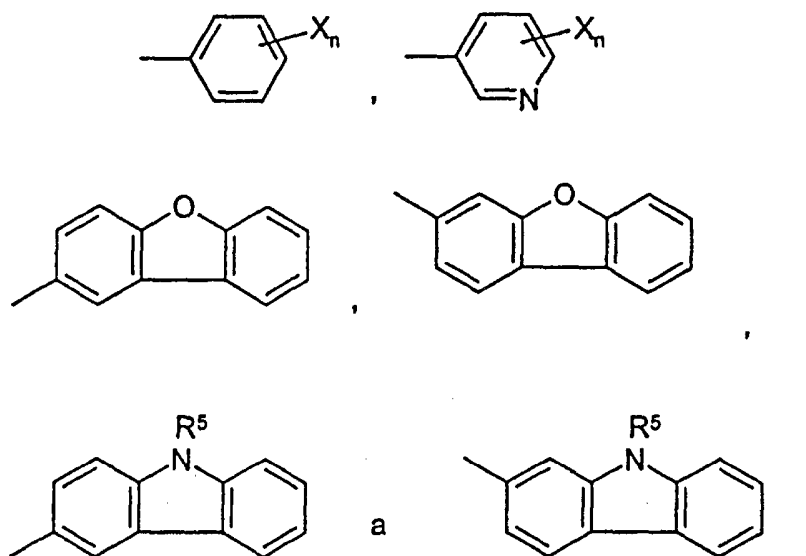
kde index $n = 2-4$,

nebo



pro přípravu léčiva na léčení rakovinového růstu buněk zprostředkovaného rafkinasou.

2. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že B je až tricyklická aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a kde index $n = 0 - 3$ a

každé X je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

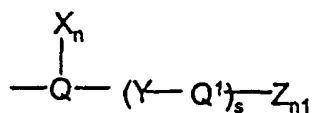
kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu a až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu,

kde Y je $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-NR^5C(O)NR^5NR^{5'}$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^5)(CH_2)_m-$,

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, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-CN$, $=O$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)-R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, $-C(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-SO_2R^5$, $-SO_2R^5R^{5'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_1-C_{10} alkoxy skupiny, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_6-C_{14} arylu, C_3-C_{13} heteroarylu, 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 pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $=O$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_1-C_{10} alkoxy, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_3-C_{13} heteroarylu, C_6-C_{14} arylu, C_4-C_{24} alkheteroarylu a C_7-C_{24} alkarylu.

3. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že B je



kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^aH$, $-CX^a_2-$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$,

X^a je halogen.

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 atomy dusíku, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická aromatická struktura nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny obsahující N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z a indexy n a $n1$ jsou definovány v nároku 1 a index s = 0 nebo 1.

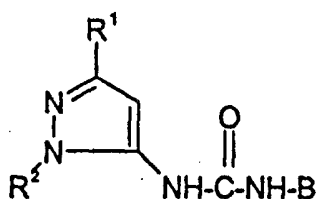
4. Použití podle nároku 3, **vyznačující se tím, že**

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q¹ je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo Y-Q¹ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

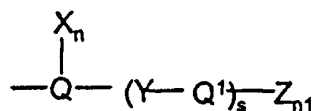
Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z -R⁶, -OR⁶ a -NHR⁷, kde substituent R⁶ je vodík, C₁-C₁₀alkyl nebo C₃-C₁₀cykloalkyl a substituent R⁷ je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C₃-C₁₀-alkylu, C₃-C₆-cykloalkylu a C₆-C₁₀-arylu, kde substituenty R⁶ a R⁷ mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

5. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituenty R¹ a R² a B jsou definovány v nároku 1.

6. Použití podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** B je sloučenina vzorce



kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q¹ je pyridinyl, fenyl nebo benzothiazolyl, Y je -O-, -S-, -SCH₂-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂- a -CH₂- a Z je -SCH₃ nebo -NH-C(O)-C_pH_{2p+1}, kde index p je 1 - 4, n = 0, s = 1 a n1 = 0 - 1.

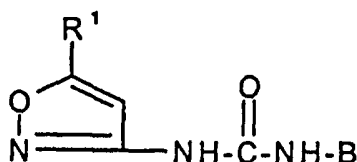
7. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z

N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(3-methylaminokarbonylfenyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)thiomethyl)-fenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)methyloxy)fenyl)-močoviny;
N-(1-Methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)-močoviny;
N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl) močoviny;
N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl) močoviny;
N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl) močoviny; a
N-(1-methyl-3-*terc*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl) močoviny.

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

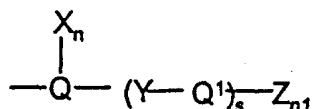
8. Použití podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** substituent R¹ je t-butyl.

9. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituenty R^1 a B jsou definovány v nároku 1.

10. Použití podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že B je sloučenina vzorce



kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q^1 je pyridinyl, fenyl nebo benzothiazolyl, Y je -O-, -S-, -C(O)- nebo -CH₂-, X je -CH₃ a Z je -NH-C(O)-C_pH_{2p+1}, kde index p je 1 – 4, -CH₃, -OH, -OCH₃, -C₂H₅, -CN nebo -C(O)CH₃, index n = 0 nebo 1, s = 0 nebo 1 a n1 = 0 nebo 1.

11. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje aplikování sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z:

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-acetylfenyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-benzoylfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-fenylloxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylaminokarbonylfenyl)-thiofenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(1,2-methylenedioxy)fenyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;

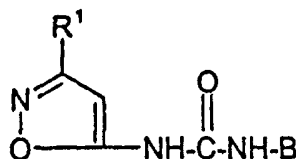
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;

N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(2-methyl-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny; a
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)oxyfenyl)močoviny;
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

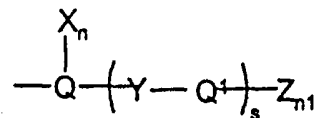
12. Použití podle nároku 10, **vyznačující se tím, že** substituent R^1 je *t*-butyl.

13. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituent R^1 a B jsou definovány v nároku 1.

14. Použití podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že B je sloučenina vzorce



kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q^1 je fenyl, benzothiazolyl nebo pyridinyl, Y je -O-, -S- nebo -CH₂-, Z je -CH₃, -Cl, -OC₂H₅ nebo -OCH₃, index n = 0, s = 1 a n1 = 0 nebo 1.

15. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje aplikování sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z

N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-acetylfenyl)oxy)pyridinyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methylfenyl)oxyfenyl)-močoviny;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-methoxyfenyl)oxy)-pyridinyl)močoviny;
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)-močoviny;
N-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)-močoviny;
N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;

N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

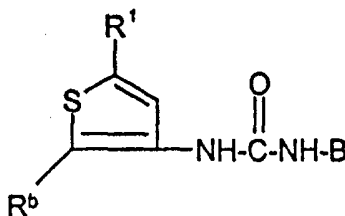
N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močoviny; a

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny.

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

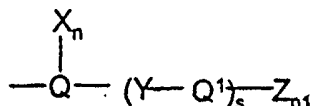
16. Použití podle nároku 13, **vyznačující se tím, že** substituent R^1 *t*-butyl.

17. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituent R^1 , R^b a B jsou definovány v nároku 1.

18. Použití podle nároku 17, **vyznačující se tím, že** B je sloučenina vzorce



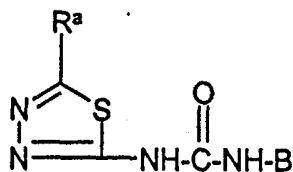
kde Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, Z je -Cl, -CH₃, -OH nebo -OCH₃, index $n = 0$, $s = 0$ nebo 1 a $n_1 = 0 - 2$.

19. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje aplikování sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z:

N-(5-*terc*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(3-methylfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl) močoviny;
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

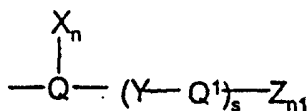
20. Použití podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že substituent R^1 je *t*-butyl.

21. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituent R^a a B jsou definovány v nároku 1.

22. Použití podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že B je sloučenina vzorce



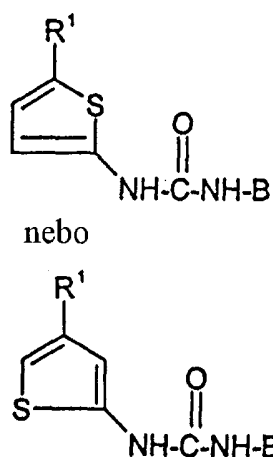
kde Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, index $s = 1, n = 0$ a $n1 = 0$.

23. Použití podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že zahrnuje aplikování sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z:

N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl) močoviny; a
N-(5-*terc*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl) močoviny;
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

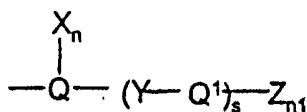
24. Použití podle nároku 21, **vyznačující se tím, že** substituent R^a je $-\text{CF}_3$ - nebo t-butyl.

25. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny jednoho ze vzorců



kde substituenty R^1 a B jsou definovány v nároku 1.

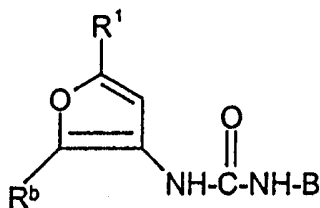
26. Použití podle nároku 25, **vyznačující se tím, že** je B až perhalogenem substituovaný fenyl, až na perhalogen substituovaný pyridinyl nebo vzorce



kde Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$, Z je $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{OCH}_3$, index $n = 0$, $s = 0$ nebo 1 a $n1 = 0 - 2$.

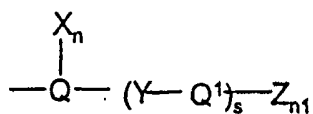
27. Použití podle nároku 25, **vyznačující se tím, že** substituent R^1 je t-butyl.

28. Použití podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování sloučeniny vzorce



kde substituenty R^1 , R^b a B jsou definovány v nároku 1.

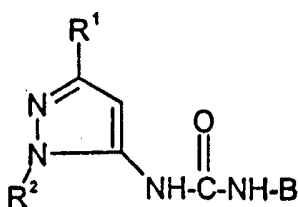
29. Použití podle nároku 28, **vyznačující se tím, že B je sloučenina vzorce**



kde Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je $-O-$ nebo $-S-$, Z je $-Cl$, nebo $-OCH_3$, index $n = 0$, $s = 0$ nebo 1 a $n_1 = 0 - 2$.

30. Použití podle nároku 28, **vyznačující se tím, že substituent R^1 je t-butyl.**

31. Substituovaná heterocyklická močovina vzorce II



(II)

kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající z H, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^3R^{3'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_3-C_{10} cykloalkylu, 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 pokud substituent R^2 je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^4$, $-C(O)-NR^3R^{3'}$, $-NO_2$, $-OR^4$, $-SR^4$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

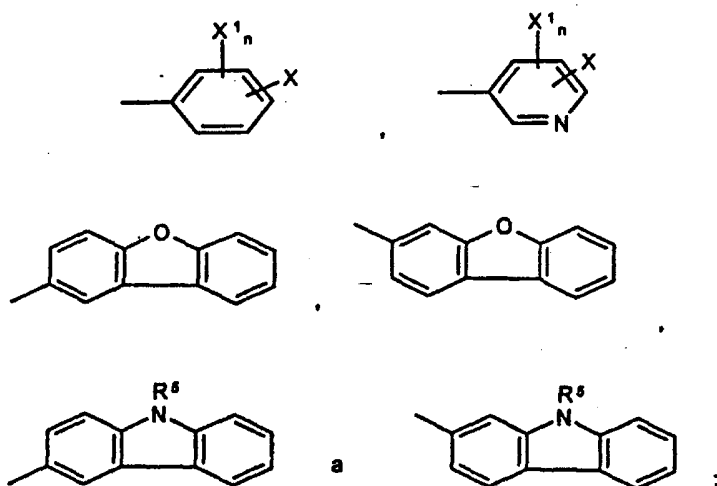
kde substituenty R^3 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H , $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^4R^4$, C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylu.

kde substituenty R^4 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H , C_1 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylu.

kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu.

kde substituent R^c je vodík, halogen, C_1 - C_{10} alkyl, až na perhalogen substituovaný C_1 - C_{10} alkyl nebo kombinace se substituentem R^1 a kruhem z atomů uhlíku, ke kterému jsou substituenty R^1 a R^c vázány, až vzniká 5-členného nebo 6-členného cykloalkylového, arylového nebo heteroarylového kruhu s 0 – 2 členy vybranými z O, N a S;

B je až tricycklická aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a kde index $n = 0 - 2$, každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z X

nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů a $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů a X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů a $-\text{Y-Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

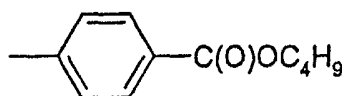
kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů a až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů,

kde Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{NR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$,

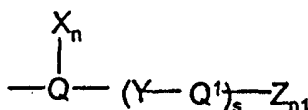
index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů a substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů; kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylů, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkheteroarylů a $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů,

s výhradou spočívající v tom, že tam, kde substituent R^1 je t-butyl a substituent R^2 je methyl, není B sloučenina vzorce



32. Sloučenina podle nároku 31, kde B je sloučenina vzorce



kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^aH$, $-CX^a_2-$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$,

X^a je halogen.

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 atomy dusíku, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická aromatická struktura nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny obsahující N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z a indexy n a $n1$ jsou definovány v nároku 31 a index s = 0 nebo 1.

33. Sloučenina podle nároku 32, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

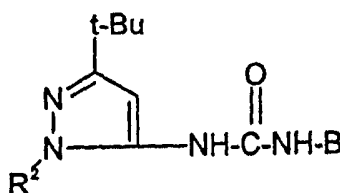
Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridinyly, naftylu, pyrimidinyly, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazolyly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo $Y-Q^1$ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1 - C_{10} alkyl nebo C_3 - C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je vybrán ze

skupiny sestávající z vodíku, C₃-C₁₀-alkylu, C₃-C₆-cykloalkylu a C₆-C₁₀-arylu, kde substituenty R⁶ a R⁷ mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

34. Sloučenina podle nároku 32, kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q¹ je pyridinyl, fenyl nebo benzothiazolyl, Y je -O-, -S-, -SCH₂-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂- a -CH₂- a Z je -SCH₃ nebo -NH-C(O)-C_pH_{2p+1}, kde index p je 1 - 4, n = 0, s = 1 a n1 = 0 - 1.

35. Sloučenina podle nároku 31 vzorce



kde substituenty R² a B jsou definovány v nároku 31.

36. Sloučenina jako v nároku 31, vybraná ze skupiny sestávající z:
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)močoviny;
 - N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(3-methylaminokarbonylfenyl)-oxyfenyl)močoviny;
 - N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
 - N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
 - N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
 - N*-(3-*tert*-Butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-fenyloxyfenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4 pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)thiomethyl)-fenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
 - N*-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-((4-(4-pyridinyl)methyloxy)fenyl)-močoviny;

N-(1-Methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)-močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(1-methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl) močoviny;

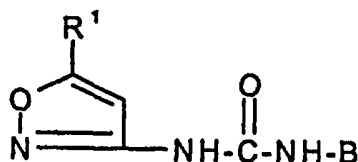
N-(1-methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl) močoviny;

N-(1-methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridyl)oxyfenyl) močoviny;

N-(1-methyl-3-*tert*-butyl-5-pyrazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)oxyfenyl) močoviny.

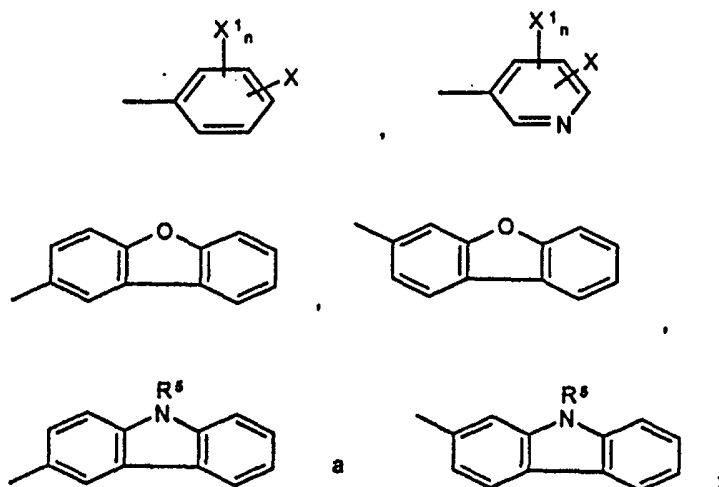
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

37. Sloučenina vzorce



kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogénem substituovaného C_1 - C_{13} heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu.

B je až tricyklická aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



kteřá je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a kde index $n = 0 - 2$;

každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů a C_7 - C_{24} alkarylů a X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_6 - C_{14} arylů, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylů, substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylů, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylů a $-\text{Y}-\text{Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

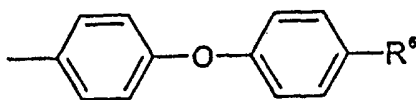
kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, C_1 - C_{10} alkylů, C_2 - C_{10} alkenylů, C_3 - C_{10} cykloalkylů, C_3 - C_{10} cykloalkylů, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylů, až perhalogenem substituovaného C_2 - C_{10} alkenylů, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylů, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylů a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylů,

kde Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{NR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$,

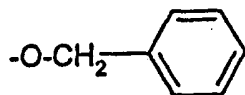
index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-členná až 10-členná aromatická struktura obsahující 0 - 2 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5\text{R}^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylů, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylů, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, substituovaného C_1 - C_{10} alkylů, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylů, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylů a substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylů; kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, -

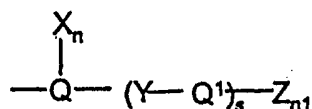
NO_2 , $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxyly, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkheteroarylu a $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, s výhradou spočívající v tom, že tam, kde substituent R^1 je t-butyl není B sloučenina vzorce



kde substituent R^6 je $-\text{NHC}(\text{O})\text{-O-t-butyl}$, $-\text{O-n-pentyl}$, $-\text{O-n-butyl}$, $-\text{O-n-propyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ nebo



38. Sloučenina podle nároku 37, kde B je sloučenina vzorce



Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{CX}^a\text{H}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ a $-\text{OCH}_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 atomy dusíku; nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n1 jsou definovány v nároku 37 a s = 0 nebo 1.

39. Sloučenina ^{podle} nároku 38, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo $Y-Q^1$ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1-C_{10} alkyl nebo C_3-C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C_3-C_{10} -alkylu, C_3-C_6 -cykloalkylu a C_6-C_{10} -arylu, kde substituenty R^6 a R^7 mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

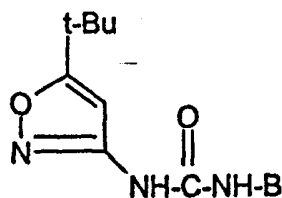
40. Sloučenina podle nároku 38, kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q^1 je pyridinyl, fenyl nebo benzothiazolyl, Y je $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$ nebo $-CH_2-$ a Z je $-NH-C(O)-$, C_pH_{2p+1} , kde index p je 1–4, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-CN$ nebo $-C(O)CH_3$, index n = 0 nebo 1, s = 0 nebo 1 a $n1 = 0$ nebo 1.

41. Sloučenina podle nároku 22, vybraná ze skupiny sestávající z:

N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-acetylfenyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-benzoylfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-fenylloxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylaminokarbonylfenyl)-thiofenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(1,2-methylenedioxy)fenyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*tert*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;

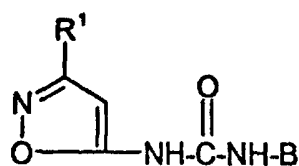
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methyl-4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-Butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(2-methyl-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-karbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny; a
N-(5-*terc*-butyl-3-izoxazolyl)-*N'*-(4-(3-methylkarbamoyl)fenyl)oxyfenyl)močoviny;
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

42. Sloučenina podle nároku 37 vzorce



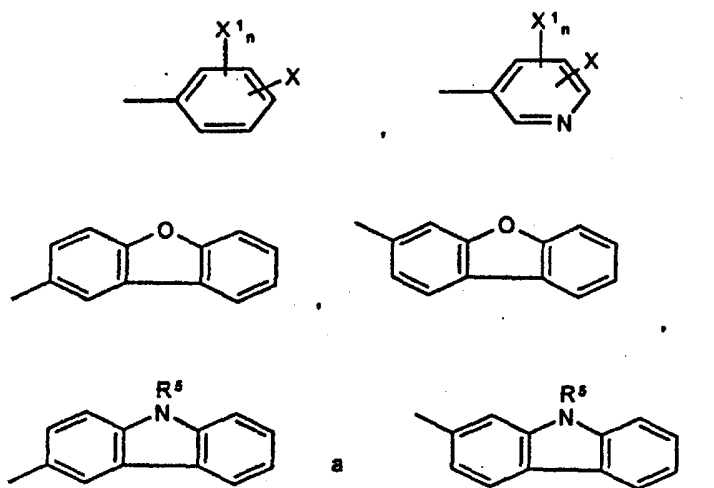
kde B je definováno v nároku 37.

43. Sloučenina vzorce



kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} -heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu; a

B je aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a

kde index $n = 0 - 2$;

každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5R^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylu a C_7 - C_{24} alkarylu a

X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^{5'}$, C_3 - C_{13} heteroarylu, C_4 - C_{23} alkheteroarylu, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_6 - C_{14} arylu, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu, substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$ a

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C}(\text{O})R^5$, -

$C(O)NR^5R^{5'}$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NO_2$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

kde substituenty R^5 a $R^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylů a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylů,

kde Y je $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-NR^5C(O)NR^5NR^{5'}$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^5)(CH_2)_m-$,

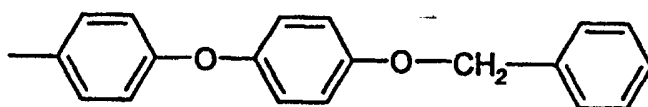
index $m = 1 - 3$ a X^a je halogen; a

Ar je 5-členná nebo 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 členy skupiny sestávající z dusíku, kyslíku, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)R^5$, $=O$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-SO_2R^5$, $-SO_2R^5R^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylů a substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylů;

kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $=O$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$ a $-NR^5C(O)OR^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_6 - C_{14} arylů, C_4 - C_{24} alkheteroarylů a C_7 - C_{24} alkarylů

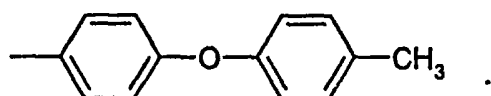
a kde substituent R^1 je t-butyl

není B sloučenina vzorce

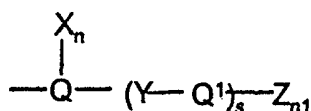


a kde substituent R^1 je $-CH_2$ -t-butyl

není B sloučenina vzorce



44. Sloučenina podle nároku 43, kde B je



Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^a_2$, $-CX^aH-$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 4 atomy dusíku; nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 2 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n_1 jsou definovány v nároku 43 a $s = 0$ nebo 1.

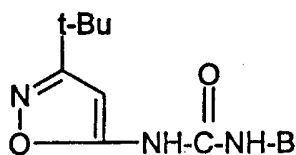
45. Sloučenina podle nároku 44, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo $Y-Q^1$ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1 - C_{10} alkyl nebo C_3 - C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C_3 - C_{10} -alkylu, C_3 - C_6 -cykloalkylu a C_6 - C_{10} -arylu, kde substituenty R^6 a R^7 mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

46. Sloučenina podle nároku 43 vzorce



kde B je definováno v nároku 43.

47. Sloučenina podle nároku 44, kde Q je fenyl nebo pyridinyl, Q¹ je fenyl, benzothiazolyl nebo pyridinyl, Y je -O-, -S- nebo -CH₂-, Z je -CH₃, -Cl, -OC₂H₅ nebo -OCH₃, index n = 0, s = 1 a n1 = 0 nebo 1.

48. Sloučenina jako v nároku 43, vybraná ze skupiny sestávající z:

- N*-(3-Izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-acetylfenyl)oxy)pyridinyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)methylfenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methyl-3-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-*tert*-Butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(2-benzothiazolyl)oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-methylfenyl)oxyfenyl)-močoviny;
- N*-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
- N*-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;
- N*-(3-(1,1-Dimethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(5-(2-(4-methoxyfenyl)oxy)-pyridinyl)močoviny;
- N*-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)-močoviny;
- N*-(3-(1-Methyl-1-ethylpropyl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)-močoviny;
- N*-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;
- N*-(3-izopropyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny;

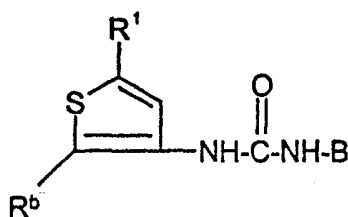
N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(3-(1,1-dimethylprop-1-yl)-5-izoxazolyl)-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)-pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(3-*tert*-butyl-5-izoxazolyl)-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-thiofenyl)močoviny.

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

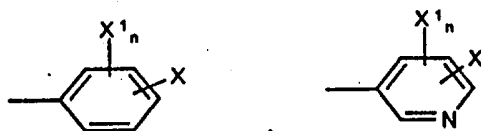
49. Sloučenina vzorce

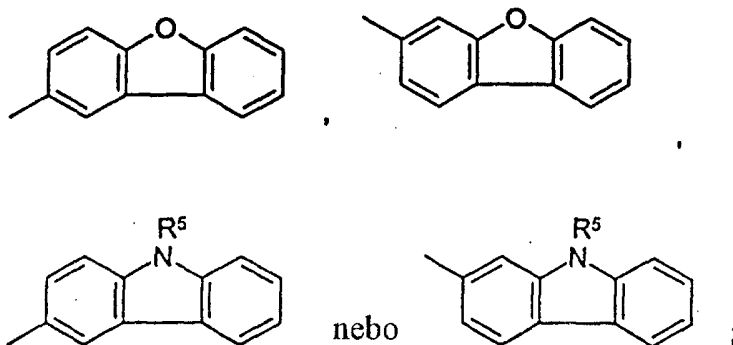


kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} -heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu;

substituent R^b je vodík nebo halogen a

B je aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z





která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a

kde index $n = 0 - 2$;

každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu a

X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$.

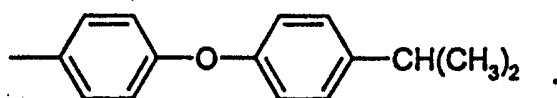
kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu a až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu,

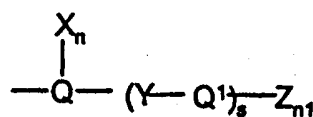
kde Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$, --

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, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu a substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu; kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkheteroarylu a $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, s výhradou spočívající v tom, že tam, kde substituent R^1 je t-butyl a substituent R^b je H není B sloučenina vzorce



50. Sloučenina podle nároku 49, kde B je



kde

Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CX}^a_2$, $-\text{CX}^a\text{H}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ a $-\text{OCH}_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 ^{atomů} dusíků, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n1 jsou definovány v nároku 49 a s = 0 nebo 1.

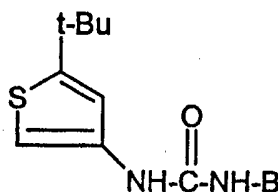
51. Sloučenina podle nároku 50, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q¹ je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo Y-Q¹ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z -R⁶, -OR⁶ a -NHR⁷, kde substituent R⁶ je vodík, C₁-C₁₀alkyl nebo C₃-C₁₀cykloalkyl a substituent R⁷ je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C₃-C₁₀-alkylu, C₃-C₆-cykloalkylu a C₆-C₁₀-arylu, kde substituenty R⁶ a R⁷ mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

52. Sloučenina vzorce



kde B je definováno v nároku 49.

53. Sloučenina podle nároku 50, kde Q je fenyl, Q¹ je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, Z je -Cl, -CH₃, -OH nebo -OCH₃, index n = 0, s = 0 nebo 1 a n1 = 0 - 2.

54. Sloučenina jako v nároku 49, vybraná ze skupiny sestávající z:

N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(3-methylfenyl)oxyfenyl)močoviny;

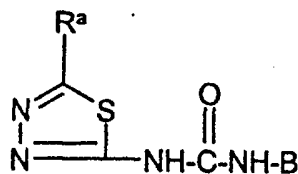
N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-hydroxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-methoxyfenyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)-*N'*-(4-(4-pyridinyl)thiofenyl) močoviny; a

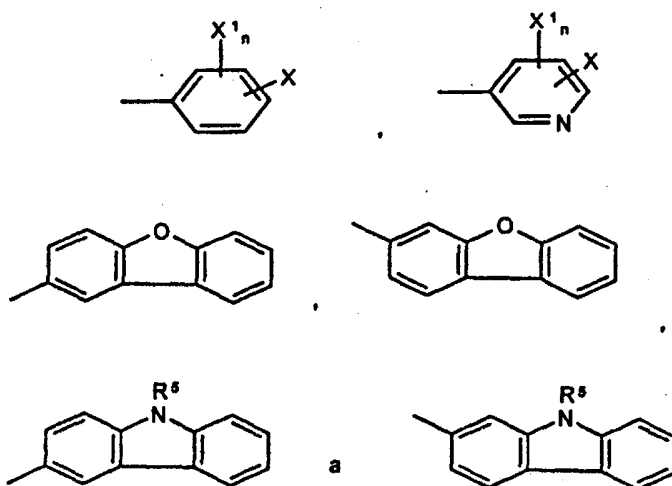
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

55. Sloučenina vzorce



kde substituent R^a je C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cykloalkyl, až perhalogenem substituovaný C_1 - C_{10} alkyl a až perhalogenem substituovaný C_3 - C_{10} cykloalkyl;

B je aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a

kde index $n = 0 - 2$;

každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$ a C_1 - C_{10} alkylu a

X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{SR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C(O)R}^5$, $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C(O)OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$, 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 a substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného arylu, substituovaného alkarylu, substituovaného heteroarylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C(O)R}^5$, -

$C(O)NR^5R^{5'}$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NO_2$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

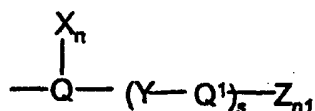
kde substituenty R^5 a $R^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, až perhalogenem substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylů a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{13} heteroarylů,

kde Y je $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-NR^5C(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)NR^5$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^5)(CH_2)_m-$,

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, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a popřípadě substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)R^5$, $=O$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-SO_2R^5$, $-SO_2R^5R^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_6 - C_{14} arylů, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_7 - C_{24} alkarylů, C_4 - C_{23} alkheteroarylů, substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_7 - C_{24} alkarylů a substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylů; kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $=O$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$ a $-NR^5C(O)OR^{5'}$, C_1 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{10} alkoxy, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_3 - C_{13} heteroarylů, C_6 - C_{14} arylů, C_4 - C_{24} alkheteroarylů a C_7 - C_{24} alkarylů.

56. Sloučenina podle nároku 55, kde B je



kde

Y je vybráno ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^a_2$, $-CX^aH-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 atomy dusíku, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q¹ je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n1 jsou definovány v nároku 55 a s = 0 nebo 1.

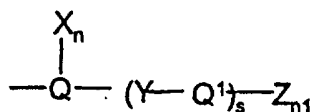
57. Sloučenina podle nároku 56, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q¹ je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo Y-Q¹ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

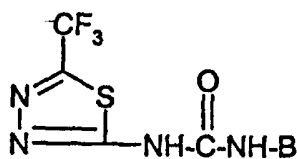
Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z -R⁶, -OR⁶ a -NHR⁷, kde substituent R⁶ je vodík, C₁-C₁₀alkyl nebo C₃-C₁₀cykloalkyl a substituent R⁷ je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C₃-C₁₀-alkylu, C₃-C₆-cykloalkylu a C₆-C₁₀-arylu, kde substituenty R⁶ a R⁷ mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí

58. Sloučenina podle nároku 55, kde B je sloučenina vzorce



kde Q je fenyl, Q¹ je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, index s = 1, n = 0 a n1 = 0.

59. Sloučenina podle nároku 55 vzorce



kde B je definováno v nároku 55.

60. Sloučenina podle nároku 55, vybraná ze skupiny sestávající z:

N-(5-*tert*-Butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-pyridinyl)thiofenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-Butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(4-pyridinyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)-oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(2-chlor-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny;

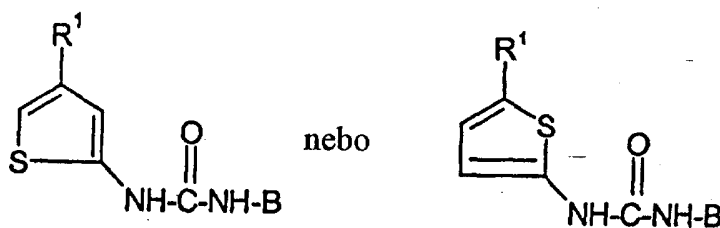
N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(3-(4-pyridyl)thiofenyl)močoviny;

N-(5-*tert*-butyl-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(2-methyl-4-(4-(2-methylkarbamoyl)pyridyl)oxyfenyl)močoviny; a

N-(5-(1,1-dimethylprop-1-yl)-2-(1-thia-3,4-diazolyl))-*N'*-(4-(3-karbamoylfenyl)oxyfenyl)močoviny,

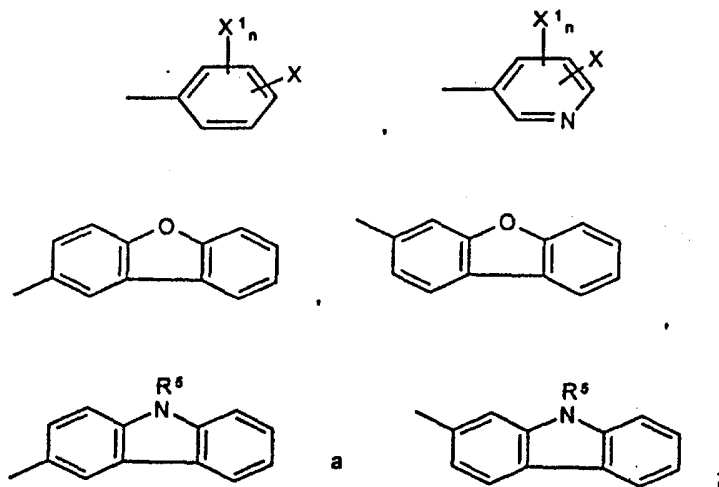
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

61. Sloučenina jednoho ze vzorců



kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} -heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu;

B je aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající se z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a

kde index $n = 0 - 2$;

každé X^1 je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z X nebo ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu a

X je vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, substituované $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy skupiny, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5'}$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H , $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylu, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylu a až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylu,

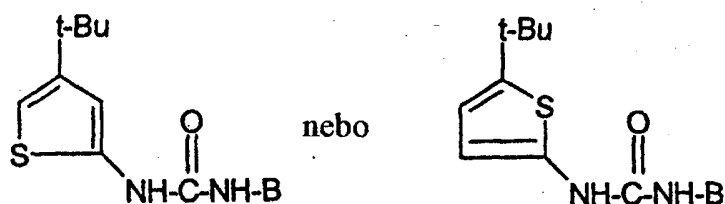
kde Y je $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-NR^5C(O)NR^5NR^{5'}$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)NR^5-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^5)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ a $-N(R^5)(CH_2)_m-$,

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, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a ~~perhalogenovou~~ substituovaná Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $=O$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)NR^5$, $-NO_2$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-SO_2R^5$, $-SO_2R^5R^{5'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_1-C_{10} alkoxy skupiny, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_6-C_{14} arylu, C_3-C_{13} heteroarylu, 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;

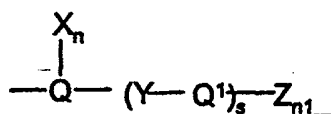
kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-CN$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^{5'}$, $=O$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-NR^5C(O)R^{5'}$, $-NR^5C(O)OR^{5'}$, C_1-C_{10} alkylu, C_1-C_{10} alkoxy, C_3-C_{10} cykloalkylu, C_3-C_{13} heteroarylu, C_6-C_{14} arylu, C_4-C_{24} alkheteroarylu a C_7-C_{24} alkarylu.

62. Sloučenina jednoho ze vzorců



kde B je definováno v nároku 61.

63. Sloučenina podle nároku 61, kde B je



kde

Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^a_2$, $-CX^aH-$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 atomů dusíku, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n_1 jsou definovány v nároku 61 a $s = 0$ nebo 1.

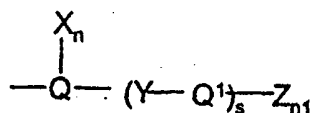
64. Sloučenina podle nároku 63, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo $Y-Q^1$ je ftalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

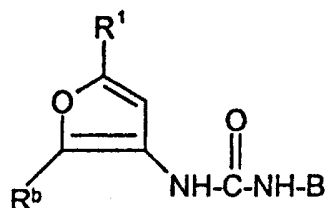
Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1-C_{10} alkyl nebo C_3-C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C_3-C_{10} -alkylu, C_3-C_6 -cykloalkylu a C_6-C_{10} -arylu, kde substituenty R^6 a R^7 mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

65. Sloučenina podle nároku 61, kde B je až perhalogenem substituovaný fenyl, až na perhalogen substituovaný pyridinyl nebo sloučenina vzorce



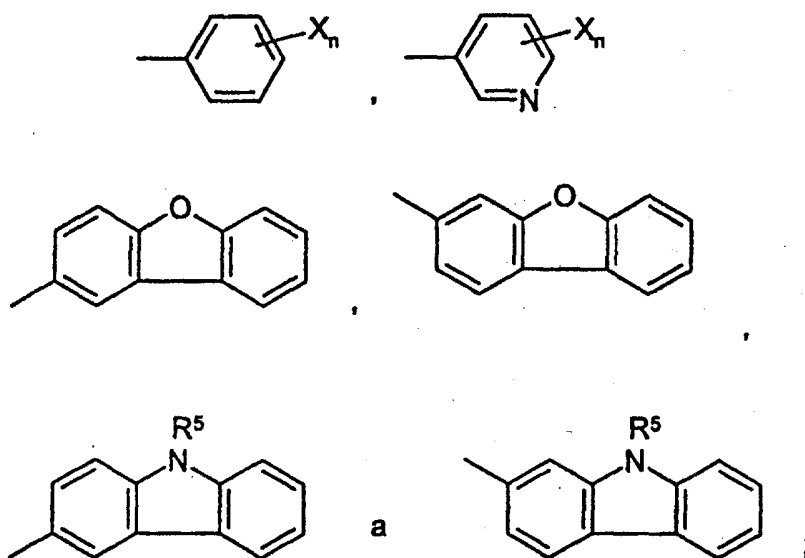
kde Q je fenyl, Q^1 je fenyl nebo pyridinyl, Y je $-O-$ nebo $-S-$, Z je $-Cl$, $-CH_3$, $-OH$ nebo $-OCH_3$, index n = 0, s = 0 nebo 1 a $n_1 = 0 - 2$.

66. Sloučenina vzorce



kde substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z halogenu, C_3 - C_{10} alkylu, C_3 - C_{10} cykloalkylu, C_1 - C_{13} heteroarylu, C_6 - C_{14} arylu, C_7 - C_{24} alkarylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{10} alkylu a až perhalogenem substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného C_1 - C_{13} -heteroarylu, až perhalogenem substituovaného C_6 - C_{14} arylu a až perhalogenem substituovaného C_7 - C_{24} alkarylu; substituent R^b je vodík nebo halogen a

B je až tricycklická aromatická kruhová struktura vybraná ze skupiny sestávající z



která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a

kde index $n = 0 - 3$ a

každé X je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^5$, $-\text{C(O)NR}^5R^{5'}$, $-\text{C(O)R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5R^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C(O)OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$, C_1 - C_{10} alkylu, C_2 - C_{10} alkenylu, 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 a substituovaného C_1 - C_{10} alkylu, substituovaného C_2 - C_{10} alkenylu, substituované C_1 - C_{10} alkoxy skupiny, substituovaného C_3 - C_{10} cykloalkylu, substituovaného C_4 - C_{23} alkheteroarylu a $-\text{Y-Ar}$.

kde pokud X je substituovaná skupina, pak je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ a halogenu až z perhalogenové substituce.

kde substituenty R^5 a $\text{R}^{5'}$ jsou nezávisle vybrány z H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, až perhalogenem substituovaného $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů a až perhalogenem substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů,

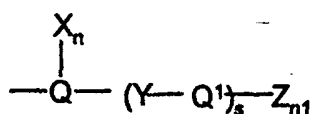
kde Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{NR}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CHX}^a$, CX^a_2- , $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ a $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$,

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, síry, která je nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci a Z_{n1} , kde index $n1$ je 0 až 3 a každé Z je nezávisle vybráno ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5\text{R}^{5'}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů, $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů, substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, substituovaného $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů a substituovaného $\text{C}_4\text{-C}_{23}$ alkheteroarylů;

kde pokud Z je substituovaná skupina, pak je substituována jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ a $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxyly, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkylu, $\text{C}_3\text{-C}_{13}$ heteroarylů, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arylů, $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkheteroarylů a $\text{C}_7\text{-C}_{24}$ alkarylů.

67. Sloučenina podle nároku 66, kde B je



kde

Y je vybrán ze skupiny sestávající z $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CX^a_2$, $-CX^aH-$, $-CH_2O-$ a $-OCH_2-$,

X^a je halogen,

Q je 6-členná aromatická struktura obsahující 0 – 2 ^{atomů} dusíků; nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci;

Q^1 je monocyklická nebo bicyklická aromatická struktura mající 3 – 10 atomů uhlíku a 0 – 4 členy skupiny sestávající z N, O a S, nesubstituovaná nebo substituovaná halogenem až na perhalogenovou substituci,

X, Z, index n a n1 jsou definovány v nároku 66 a s = 0 nebo 1.

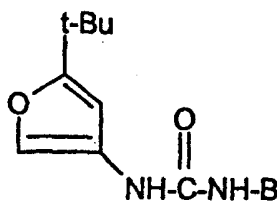
68. Sloučenina podle nároku 67, kde

Q je fenyl nebo pyridinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci,

Q^1 je vybráno ze skupiny sestávající z fenylu, pyridiny, naftylu, pyrimidiny, chinolinu, izochinolinu, imidazolu a benzothiazoly, nesubstituované nebo substituované halogenem až na perhalogenovou substituci nebo $Y-Q^1$ je flalimidinyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem až na perhalogenovou substituci a

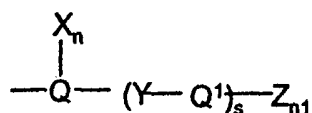
Z a X jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z $-R^6$, $-OR^6$ a $-NHR^7$, kde substituent R^6 je vodík, C_1-C_{10} alkyl nebo C_3-C_{10} cykloalkyl a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, C_3-C_{10} -alkylu, C_3-C_6 -cykloalkylu a C_6-C_{10} -arylu, kde substituenty R^6 a R^7 mohou být substituovány halogenem nebo až perhalogenovou substitucí.

69. Sloučenina vzorce



kde B je definováno v nároku 66.

70. Sloučenina jako v nároku 66, kde B je vzorce



kde Q je fenyl, Q¹ je fenyl nebo pyridinyl, Y je -O- nebo -S-, Z je -Cl nebo -OCH₃, index n = 0, s = 0 a n₁ = 0 - 2.

71. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 31 a fyziologicky přijatelný nosič.

72. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 37 a fyziologicky přijatelný nosič.

73. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 43 a fyziologicky přijatelný nosič.

74. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 49 a fyziologicky přijatelný nosič.

75. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 55 a fyziologicky přijatelný nosič.

76. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 61 a fyziologicky přijatelný nosič.

77. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 66 a fyziologicky přijatelný nosič.