

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2020-144

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 275/28 (2006.01)
C07D 213/24 (2006.01)
C07D 213/26 (2006.01)
C07D 213/28 (2006.01)
A01N 37/18 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01P 21/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.03.2020**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.09.2021**

(Věstník č. 39/2021)

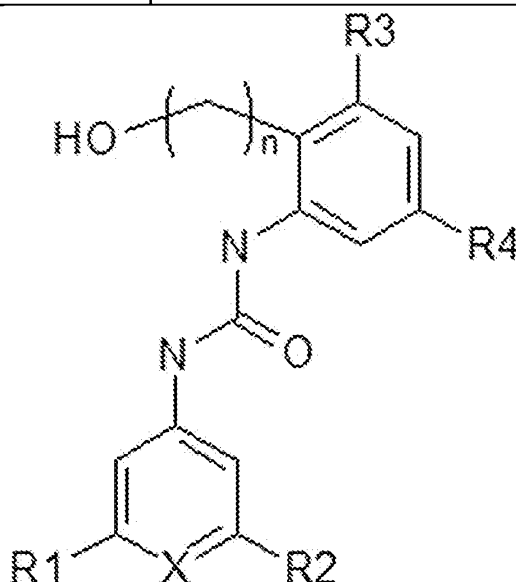
(71) Přihlašovatel:
Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, CZ

(72) Původce:
Mgr. Jaroslav Nisler, Ph.D., Praha 4, Podolí, CZ
Mgr. David Kopečný, Ph.D., Prostějov, CZ
Mgr. Lukáš Spíchal, Ph.D., Bystrčice, CZ
prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc., DSc., Olomouc,
Neředín, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Inhibitory cytokinin oxidázy na bázi
derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-
močoviny, přípravky je obsahující a jejich
použití**

(57) Anotace:
Popisují se substituované deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I), které inhibují jeden z klíčových rostlinných enzymů cytokinin oxidázu/dehydrogenázu (CKX); přičemž R1 je vodík, halogen, methoxy skupina, trifluoromethoxy skupina, methylsulfanylová skupina nebo trifluoromethylsulfanylová skupina, R2 je vodík, halogen, amino skupina, (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl nebo (C1 až C5)alkylamino skupina, přičemž (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl nebo (C1 až C5)alkylamino skupina je popřípadě substituovaná hydroxy a/ nebo amino skupinou; a R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík nebo halogen, a přičemž platí, že když X je dusík, potom R2 je vodík nebo halogen. Dále se popisuje použití těchto látek v zemědělství jako stimulantů růstu a vývoje rostlin a antistresových faktorů a přípravků obsahujících tyto deriváty.



Inhibitory cytokinin oxidázy na bázi derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny, přípravky je obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny a přípravků tyto deriváty obsahující, pro použití jako stimulantů růstu a vývoje rostlin v optimálních a stresových podmínkách.

10

Dosavadní stav techniky

15 Rostlinné hormony cytokininy regulují růst a vývoj rostlin. Cytokininy byly hojně testovány v polních podmínkách a bylo prokázáno, že zlepšují vývoj rostlin a zvyšují výnos zemědělsky významných plodin. Pozitivní efekt na oba parametry byl pozorován jak v optimálních, tak i ve stresových podmínkách (přehledně shrnuto v Kopra R. et al., 2016, Bioorg. Med. Chem. 24, 484–492).

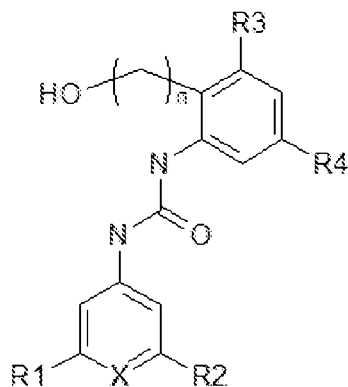
20 Cytokinin oxidasa/dehydrogenasa (CKX, EC 1.5.99.12) je enzym, který cytokininy rozkládá ve všech rostlinách. Inhibice tohoto enzymu tedy vede k lepšímu vývoji a vyššímu výnosu různých zemědělsky významných plodin. Např. došlo ke zvýšení odnožování a celkového výnosu u rýže (Ashikari M. et al., 2005, Science 309, 741–745; Yeh S.Y. et al., 2015, Rice (N Y). 8, 36-49). U modelové rostliny hůseničku thalova (*Arabidopsis thaliana*) vede inhibice CKX také ke zvýšení
25 násady květů, a následně i lusků což vedlo ke zvýšení celkového výnosu (Bartrina I. et al., 2011, The Plant Cell 23, 69–80). Nagar et al. (2015, Bioscan 10, 67–72) ukázal, že aplikace cytokininu zvýšila výnos obilí u pšeničných odrůd tolerantních k suchu a k suchu citlivých. A to za optimálních podmínek i za podmínek nedostatku vody. Inhibice CKX enzymu vede jednoznačně ke zvýšení obsahu endogenních cytokininů v rostlinách což má pozitivní vliv na jejich vývoj v
30 nepříznivých podmínkách.

Několik skupin sloučenin majících CKX inhibiční aktivitu bylo vyvinuto v minulosti. Patří mezi ně zejména CPPU - 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-fenyl-močovina, DCPPU - 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-fenyl-močovina a jejich deriváty (Kopečný D. et al., 2010, Biochimie 92, 1052-62). Tyto látky ovšem mají nízkou inhibiční sílu k enzymu CKX. Z tohoto důvodu, je potřeba poskytnout nové skupiny látek, které by měly vyšší inhibiční sílu k tomuto enzymu. Vývoj nových inhibitorů CKX je požadován a vysoce oceňován agrochemickým průmyslem.

40 Podstata vynálezu

Zjistili jsme, že deriváty CPPU, DCPPU a jim podobné difenyl močovinné deriváty mají výrazně zvýšenou CKX inhibiční aktivitu, pokud nesou v poloze *ortho* hydroxymethylovou nebo 2-hydroxy-ethylovou skupinu. Některé deriváty nesoucí 2-hydroxy-ethylovou skupinu byly již
45 připravené. Nicméně, tyto deriváty jsou známé pouze pro farmaceutické využití jako látky proti bolesti (JP 2003192659 A 20030709). Žádná z těchto látek nebyla popsána pro použití na rostliny. Tyto látky zvyšují výnos a odolnost rostlin vůči stresům.

Předmětem předloženého vynálezu jsou deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny
50 obecného vzorce (I),



(I)

kde

5

n je 1 nebo 2

X je dusík (N) nebo uhlík (C);

10 R1 je vodík, halogen, methoxy skupina, trifluoromethoxy skupina, methylsulfanylová skupina nebo trifluoromethylsulfanylová skupina;

15 R2 je vodík, halogen, amino skupina, (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl, nebo (C1 až C5)alkylamino skupina, přičemž (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl a (C1 až C5)alkylamino skupina je popřípadě substituovaná hydroxy a/ nebo amino skupinou;

R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík nebo halogen;

přičemž platí, že když X je dusík, potom R2 je vodík nebo halogen;

20

a přičemž z rozsahu derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) jsou vyloučeny 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

25

Generické názvy substituentů mají významy, jak je definováno níže:

alkyl znamená rozvětvenou nebo lineární alkylovou skupinu;

30 (C1 až C5)alkyl znamená rozvětvenou nebo lineární alkylovou skupinu o počtu uhlíkových atomů od 1 do 5;

alkenyl znamená rozvětvený nebo lineární uhlovodíkový řetězec s alespoň jednou dvojnou vazbou;

35 alkynyl znamená rozvětvený nebo lineární uhlovodíkový řetězec s alespoň jednou trojnou vazbou;

halogen je vybrán ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jod;

hydroxy označuje skupinu -OH;

40

alkyloxy označuje skupinu -O-alkyl, s výhodou alkyloxy je methyloxy nebo ethyloxy;

trifluoroalkoxy skupina označuje skupinu -O-trifluoroalkyl, s výhodou je to trifluoromethoxy -OCF₃;

methylsulfanylová skupina označuje -SCH₃;

5

trifluoromethylsulfanylová skupina označuje -SCF₃;

alkylthio skupina označuje -S-alkyl, s výhodou alkylthio je methylthio nebo ethylthio.

10 Pokud sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují chirální centrum, pak všechny enantiomery, směsi enantiomerů a racemátů spadají do rámce tohoto vynálezu. Předkládaný vynález dále zahrnuje rovněž sloučeniny obecného vzorce (I) ve formě solí s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin, amonné soli nebo aminy, jakož i ve formě adičních solí s kyselinami.

15 Ve výhodném provedení je n=1 (hydroxymethyl).

Ve výhodném provedení je R1 vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, methoxy skupiny, trifluoromethoxy skupiny, methylsulfanylové skupiny a trifluoromethylsulfanylové skupiny.

20

Ve výhodném provedení je R2 vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, amino skupiny, 2-amino-ethylamino skupiny a 2-hydroxyethylamino skupiny.

25 Ve výhodném provedení jsou R3 a R4 nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor nebo brom, výhodněji R4 je fluor, chlor nebo brom a R3 je vodík.

30 V jednom výhodném provedení je n = 1, R1 je vybraný ze skupiny sestávající z fluoru, chloru, bromu, methoxy skupiny, trifluoromethoxy skupiny, methylsulfanylové skupiny a trifluoromethylsulfanylové skupiny; R2 je vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, amino skupiny, 2-amino-ethylamino skupiny, 2-hydroxyethylamino skupiny; R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor nebo brom.

35 V jednom provedení je X dusík, n je 1 a derivát 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) je vybraný ze skupiny, sestávající z:

35

R1 je F, R2 je H: 1-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea,

45

R1 je F, R2 je F: 1-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea,

50

R1 je Cl, R2 je H: 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-

55

(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je Cl, R2 je Cl: 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je Br, R2 je H: 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-bromo-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-bromo-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxy-methyl-fenyl)-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-bromo-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je H: 1-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxy-methyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea,

V jednom provedení je X uhlík, n je 1 a derivát 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) je vybráný ze skupiny, sestávající z:

R1 je SCF₃, R2 je H: 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxy-methyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethyl-sulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea,

R1 je SCH₃, R2 je H: 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxy-methyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea,

R1 je OCF₃, R2 je NHetNH₂: 1-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea,

R1 je OCH₃, R2 je H: 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je F: 1-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je Cl: 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je Br: 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je NHetOH: 1-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-

methoxy-fenyl]-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 methoxy-fenyl]-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 methoxy-fenyl]-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 5 methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-
 methoxy-fenyl]-urea,

R1 je OCH₃, R2 je NHetNH₂: 1-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-3-(2-hydroxy-
 10 methyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-
 fenyl]-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-
 urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-
 (5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(5-
 15 chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(5-bromo-
 2-hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-difluoro-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je H: 1-(3-bromo-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(3-
 20 fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(5-
 fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(3,5-
 25 difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-
 fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-bromo-fenyl)-urea,

R1 je Br, R2 je F: 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-
 fluoro-fenyl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(3-chloro-
 30 2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-
 fenyl)-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(5-bromo-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-
 35 fluoro-fenyl)-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea,

R1 je Br, R2 je Cl: 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-
 chloro-fenyl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(3-chloro-
 40 2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-
 fenyl)-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(5-bromo-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-
 urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-
 45 chloro-fenyl)-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea,

R1 je Br, R2 je Br: 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-
 fenyl)-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(3-chloro-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-
 (3,5-dibromo-fenyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(5-
 50 chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(5-bromo-2-hydroxymethyl-
 fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-
 fenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-(3,5-dibromo-2-
 hydroxymethyl-fenyl)-urea,

hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea,

5 **R1 je Cl, R2 je NHetNH₂**: 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea,

15 **R1 je F, R2 je H**: 1-(3-fluoro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-fluoro-fenyl)-urea,

25 **R1 je F, R2 je F**: 1-(3,5-difluoro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea,

35 **R1 je F, R2 je NHetOH**: 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea,

45 **R1 je F, R2 je NHetNH₂**: 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(5-bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-(3,5-dibromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-urea.

V jednom provedení je X dusík, n je 2 a derivát 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) je vybráný ze skupiny, sestávající z:

R1 je F, R2 je H: 1-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-fluoro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je F, R2 je F: 1-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-difluoro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je Cl, R2 je H: 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-chloro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je Cl, R2 je Cl: 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea,

R1 je Br, R2 je H: 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(2-bromo-pyridin-4-yl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je OCH₃, R2 je H: 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea,

V jednom provedení je X uhlík, n je 2 a derivát 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) je vybráný ze skupiny, sestávající z:

R1 je SCF₃, R2 je H: 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea,

R1 je SCH₃, R2 je H: 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methylsulfanyl-fenyl)-urea,

R1 je OCF₃, R2 je H: 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCF₃, R2 je F: 1-(3-fluoro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCF₃, R2 je Cl: 1-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCF₃, R2 je Br: 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je OCF₃, R2 je NHetOH: 1-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea,

R1 je OCF₃, R2 je NHetNH₂: 1-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-urea,

R1 je OCH₃, R2 je H: 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je F: 1-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-5-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je Cl: 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-urea,

R1 je OCH₃, R2 je Br: 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

55

R1 je OCH₃, R2 je NHetOH: 1-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-hydroxy-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea,

R1 je OCH₃, R2 je NHetNH₂: 1-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-[3-(2-amino-ethylamino)-5-methoxy-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je H: 1-(3-bromo-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je F: 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-fluoro-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je Cl: 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je Br: 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dibromo-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je NHetOH: 1-[3-bromo-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Br, R2 je NHetNH₂: 1-[3-bromo-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-bromo-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Cl, R2 je H: 1-(3-chloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Cl, R2 je F: 1-(3-chloro-5-fluoro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-5-fluoro-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-5-fluoro-fenyl)-3-[5-

chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-5-fluoro-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-chloro-5-fluoro-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Cl, R2 je Cl: 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Cl, R2 je NHetOH: 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je Cl, R2 je NHetNH₂: 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je F, R2 je H: 1-(3-fluoro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-fluoro-fenyl)-urea,

R1 je F, R2 je F: 1-(3,5-difluoro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea, 1-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3,5-difluoro-fenyl)-urea,

R1 je F, R2 je NHetOH: 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-hydroxy-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea,

R1 je F, R2 je NHetNH₂: 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-chloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[5-fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[3-fluoro-5-(2-amino-ethylamino)-fenyl]-3-[3,5-dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

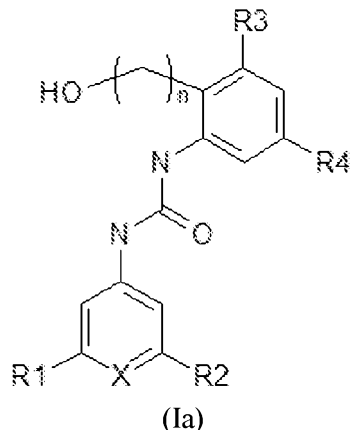
V nejvýhodnějším provedení je látka obecného vzorce (I) vybraná ze skupiny sestávající z:

1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-

5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

Sloučeniny obecného vzorce (I) podle předkládaného vynálezu efektivně zvyšují endogenní hladiny cytokininů v rostlinách, což vede k jejich vyšší životaschopnosti nejen ve stresu a k vyššímu výnosu.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití látky obecného vzorce (Ia)



kde

n je 1 nebo 2;

X je dusík (N) nebo uhlík (C);

R1 je vodík, halogen, methoxy skupina, trifluoromethoxy skupina, methylsulfanylová skupina nebo trifluoromethylsulfanylová skupina;

R2 je vodík, halogen, amino skupina (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl, nebo (C1 až C5)alkylamino skupina, přičemž (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl nebo (C1 až C5)alkylamino skupina je popřípadě substituovaná hydroxy a/ nebo amino skupinou;

R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík nebo halogen;

přičemž platí, že když X je dusík, potom R2 je vodík nebo halogen;

v zemědělství, zejména pro oddálení degradace chlorofylu a senescence rostlinných pletiv. Tyto účinky zvyšují životaschopnost rostlin ve stresových podmínkách a zvyšují tak výnos plodin.

Ve výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství je n=1 (hydroxymethyl).

Ve výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství je R1 vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, methoxy skupiny, trifluoromethoxy skupiny, methylsulfanylové skupiny a trifluoromethylsulfanylové skupiny.

Ve výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství je R2 vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, amino skupiny, 2-amino-ethylamino skupiny a 2-hydroxyethylamino skupiny.

Ve výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství jsou R3 a R4 nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor nebo brom, výhodněji R4 je fluor, chlor nebo brom a R3 je vodík.

V jednom výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství je $n = 1$, R1 je vybraný ze skupiny sestávající z fluoru, chloru, bromu, methoxy skupiny, trifluoromethoxy skupiny, methylsulfanylové skupiny a trifluoromethylsulfanylové skupiny; R2 je vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, amino skupiny, 2-amino-ethylamino skupiny, 2-hydroxy-ethylamino skupiny; R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor nebo brom.

Ve výhodném provedení použití látky obecného vzorce (Ia) v zemědělství je látka obecného vzorce (Ia) vybraná ze skupiny sestávající z:

1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia) podle předkládaného vynálezu mohou být při použití v zemědělství aplikovány na celé rostliny, rostlinné orgány, nebo na rostlinné buňky a pletiva. Sloučeniny obecného vzorce (Ia) podle předkládaného vynálezu jsou vhodné i pro použití v tkáňových kulturách, kde brání rozkladu cytokininů a zvyšují tak životaschopnost nových rostlin, regeneraci pupenů a výhonů z explantátů, růst kalusů, potlačují apikální dominanci, snižují hyperhydricitu rostlin pěstovaných *in vitro* a vykazují velmi silnou mikropropagační aktivitu.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia) jako inhibitorů stresu a stresem indukované senescence v produkci plodin, zejména za účelem zvýšení výnosu a kvality zemědělských produktů v nepříznivých podmínkách, jakými jsou zejména sucho, teplo, salinita, světlo, chlad, mráz a záplavy. Ze zemědělských významných plodin lze vybrat zejména obiloviny (pšenice, ječmen, rýže, kukuřice, žito, oves, širok a příbuzné druhy), řepu (cukrová řepa a krmná řepa); malvice, peckovice a měkké ovoce (jablka, hrušky, švestky, broskve, mandle, třešně, jahody a ostružiny); luštěniny (fazole, čočka, hrách, sójové boby); olejníky (řepka, hořčice, mák, olivy, slunečnice, kokos, ricinus, kakaové boby, podzemnice olejná); okurky (dýně, okurky, melouny); vláknité rostliny (bavlna, len, konopí, juta); citrusové plody (pomeranče, citrony, grapefruity, mandarinky); zeleninu (špenát, skořicovník, kafr) nebo rostliny, jako je tabák, ořechy, lilek, cukrová třtina, čaj, vinná réva, chmel, banány a přírodní kaučuk a léčivé rostliny, stejně jako okrasné rostliny. Mezi stresy můžeme zařadit zejména ty, které jsou způsobené suchem, horkem a salinitou (salinní stres). Sloučeniny obecného vzorce (Ia) urychlují nalévání semen a zvětšení velikosti semen a plodů rostlin, zkracují dobu klíčení semen, zvyšují výnosy a kvalitu zemědělských produktů, a konečně zvyšují rezistenci ke stresu vlivem faktorů zevního prostředí.

Vynález dále zahrnuje anti-senescenční nebo anti-stresové přípravky pro rostliny, rostlinné orgány a rostlinné buňky, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce (I) nebo (Ia) a alespoň jednu pomocnou látku. Pomocné látky mohou být pevné nebo kapalné.

Pomocnou látkou se rozumí rozpouštědla, pevné nosiče, povrchově aktivní látky (surfaktanty), emulgátory, dispergační látky, zvlhčovačla, smáčedla, stabilizátory, odpěňovače, konzervační přípravky, viskozitní činidla, pojiva, lepidla, a také hnojiva a další aktivní přísady.

5 Vhodnými rozpouštědly jsou například aromatické uhlovodíky o počtu uhlíků 8 až 12 (deriváty xylenu nebo naftalenu), ftaláty (například dibutylftalát, dioktylftalát), alifatické uhlovodíky (cyklohexan, parafin), alkoholy, glykoly a jejich ethery a estery (ethanol, ethylenglykol, 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol), ketony (cyklohexanon, N-methyl-2-pyrrolidon, DMSO, DMF), rostlinné oleje, voda.

10

Pevnými nosiči jsou typicky kalcit, talek, kaolin, montmorillonit nebo attapulgit, kyselina křemičitá, polymery, drcený vápenec.

Vhodnými povrchově aktivními látkami jsou neiontové, kationtové nebo aniontové surfaktanty (soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin nebo amonné soli vyšších mastných kyselin o počtu uhlíků 10 až 20, zejména sodné nebo draselné soli kyseliny olejové nebo stearové, sulfonované mastné kyseliny, sulfonované deriváty benzimidazolu, alkylsulfonáty, estery kyseliny fosforečné). Neiontovými surfaktanty jsou typicky deriváty polyglykoletheru a alifatických nebo cykloalifatických alkoholů nebo satureovaných či nesatureovaných mastných kyselin a alkylfenolů, 15
20 vodorozpuštěné adukty polyethylenoxidu s polyethylenglykolem.

Stabilizátory jsou např. rostlinné oleje nebo epoxidované rostlinné oleje (epoxidovaný palmový olej, řepkový nebo olivový olej).

25 Odpěňovačem je např. silikonový olej.

Příklady dalších vhodných aniontových, neiontových a kationtových smáčedel jsou shrnuty například ve WO 97/34485.

30 Vynález se dále týká způsobu inhibice stresu a/nebo senescence v rostlinách, rostlinných orgánech a/nebo v rostlinných buňkách, který zahrnuje aplikaci alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) na rostlinu, rostlinný orgán a/nebo rostlinnou buňku.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a (Ia) podle tohoto vynálezu mohou být připraveny způsobem, ve kterém je fenylamin nesoucí R1 a R2 převeden na isokyanát konvenční metodou za použití difosgenu (Kurita K. a Iwakura Y., (1976) J. Org. Chem. 41, 2070-71). Získaný isocyanát se pak nechá reagovat s fenylaminem nesoucím hydroxyalkylovou skupinu, čímž se získá požadovaný produkt. Pro zvýšení výtěžku může být hydroxylová skupina chráněna vhodnou chránicí skupinou. Tato chránicí skupina musí být odstraněna po reakci s izokyanátem.

40

Sloučeniny obecného vzorce (I) a (Ia) se používají v nemodifikované formě nebo výhodně společně s pomocnými látkami běžně používanými pro formulaci přípravků. Za tímto účelem jsou přípravky výhodně formulovány jako koncentráty účinných látek, jakož i suspenze a disperze, s výhodou izotonické vodné roztoky, suspenze a disperze, zředěné emulze, rozpustné prášky, poprašky, 45
granuláty, krémy, gely, olejové suspenze a také obalované formulace, např. polymerními látkami. Stejně jako u typu přípravku, způsobu aplikace, jako je postřik, rozprašování, práškování, rozptýl, natírání nebo zalévání, se volí v souladu se zamýšlenými cíli a převažujícími okolnostmi. Přípravky mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat další pomocné látky neutrální povahy, jako jsou konzervační činidla, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, solubilizační činidla, stejně jako 50
hnojiva, donory stopových prvků nebo jiných prostředků k dosažení speciálních efektů.

Přípravky

Přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) (aktivní složka) nebo jejich soli, a 55
pokud je třeba, jednu nebo více pevných nebo kapalných pomocných látek, jsou připraveny

známými způsoby, například smísením nebo mletím účinné látky s pomocnými látkami, jako jsou např. rozpouštědla nebo pevné nosiče. Do přípravků mohou být přidávány povrchově aktivní látky (surfaktanty).

- 5 V závislosti na povaze sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její soli, která má být formulována, vhodné povrchově aktivní látky jsou neiontové, kationtové a/nebo aniontové povrchově aktivní látky a jejich směsi mající dobré emulzifikační, dispergační a zvlhčovací vlastnosti.
- 10 Příklady vhodných aniontových, neiontových a kationtových smáčedel jsou shrnuty například ve WO 97/34485.

Také vhodné pro přípravu kompozic, které obsahují sloučeniny odvozené od obecného vzorce (I) nebo (Ia) podle vynálezu, jsou povrchově aktivní látky běžně používané při formulaci prostředků, které jsou popsány např. v "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981, Stache, H., "Tensid- Taschenbuch", Carl Hanser Verlag, MunichNienna, 1981 and M. and J. Ash, "Encyclopedia of Surfactants", Vol-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81.

- 20 Formulace přípravku obsahuje váhově od 0,01 do 99,09 % (w/w), zejména pak od 0,1 do 95 % (w/w) aktivní složky odpovídající látce nebo směsi látek obecného vzorce (I) nebo (Ia), přičemž dále obsahuje od 0,01 do 99,09 % (w/w) směsi přísad či jiných nosičů, a to v závislosti na způsobech aplikace, s výhodou od 5 do 99,9 % (w/w) směsi přísad či jiných nosičů; a popřípadě může dále obsahovat i váhově od 0,1 do 40 % (w/w) smáčedla, s výhodou 0,5 až 30 % (w/w) smáčedla, výhodněji 1 až 20 % (w/w) smáčedla.

Ačkoliv jsou komerční produkty obvykle připravovány ve formě koncentrátů, konečný uživatel upotřebí naředěný přípravek. Kompozice může proto obsahovat i další přísady, jakými jsou stabilizátory, např. rostlinné oleje nebo epoxidované rostlinné oleje (epoxidovaný palmový olej, řepkový nebo olivový olej), odpěňovače, např. silikonový olej, konzervační přípravky, stabilizátory, zvlhčovačla anebo emulgátory, viskozitní činidla, pojiva, lepidla, a také hnojiva a další aktivní přísady. S výhodou jsou používány přípravky následujícího složení: (% = hmotnostní procento).

35 Emulgované koncentráty:

aktivní složka: 0,01 až 90 %, smáčedlo: 1 až 30 %, kapalný nosič: 5 až 94%

Prášky:

40 aktivní složka: 0,1 až 10 %, pevný nosič: 99,9 až 90 %,

 45

Suspenní koncentráty:

aktivní složka: 0,5 až 75 %, voda: 94 až 24 %, smáčedlo: 1 až 40 %,

 50

Smáčivé prášky:

aktivní složka: 0,5 až 90 %, smáčedlo: 0,5 až 20 %, pevný nosič: 5 až 95 %,

 50

Granule:

aktivní složka: 0,1 až 30 %, pevný nosič: 99,9 až 70 %.

Kompozice mohou rovněž obsahovat další příměsi, jakými jsou stabilizátory, například rostlinné oleje nebo epoxidované rostlinné oleje (epoxidovaný kokosový olej, řepkový olej nebo sójový olej), odpěňovače, např. silikonový olej, konzervační látky, regulátory viskozity, pojiva, zahušťovadla, a také hnojiva a další aktivní látky. Pro použití sloučenin obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo jejich solí, nebo kompozic je obsahujících, se používají rozdílné metody a technologie, kterými jsou například následující:

i) Obalování osiva

a) Obalování osiva smáčivou práškovou formulací sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její soli, a to mícháním v nádobě až do stejnorodé distribuce na povrchu semen (suché obalování). Při takové proceduře je přibližně 1 až 500 g sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její soli, (4 g až 2 kg smáčivého prášku) používáno na 100 kg osiva.

b) Obalování osiva emulzifikovaným koncentrátem sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její soli, v souladu s metodou a) (mokré obalování).

c) Obalování osiva cestou máčení semen po dobu 1 až 72 h v tekutině obsahující od 100 do 1000 ppm sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její soli, a s výhodou následného usušení semen (imerzní obalování).

Obecně jsou látky vzorce (I) nebo (Ia) nebo jejich soli používány v množství od 1 do 1000 g, s výhodou od 5 do 250 g, na 100 kg semen, avšak v závislosti na metodice, která rovněž umožňuje přidání dalších aktivních látek nebo mikroživin; určené koncentrační limity se mohou pohybovat nahoru nebo dolů (opakované obalování).

ii) Aplikace cisternové směsi

Kapalná formulace je aplikována v množství od 0,005 do 5,0 kg na hektar. Taková cisternová aplikace se provádí před anebo po setí.

iii) Aplikace do semenné brázdy

Sloučenina obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo její sůl, je zavedena do otevřené brázdy oseté semenem ve formě emulzifikovaného koncentrátu, smáčivého prášku nebo granulí. Jakmile je semenná brázda zaklopena, je růstový stimulátor aplikován cestou obvykle používanou při pre-emergentním procesu.

iv) Kontrolované uvolňování aktivních látek

Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo jejich soli, jsou aplikovány v roztoku k minerálním granulovaným nosičům nebo polymerizovaným granulím (močovina, formaldehyd) a jsou vysušeny. V případě, že je to žádoucí, tak se provádí obalování, které umožňuje postupné uvolňování látky v měřitelných množstvích po určitou specifickou periodu (obalované granule).

Způsob přípravy látek obecného vzorce (I) nebo (Ia) spočívá v reakci 1 ekvivalentu substituovaného pyridin-4-yl isokyanátu nebo substituovaného isokyanáto-benzenu s 1 ekvivalentem substituovaného fenylaminu dle Schematu 1 (krok B). Komerčně nedostupné isokyanáty se připraví reakcí substituovaného pyridin-4-yl aminu nebo substituovaného fenylaminu s difosgenem v THF (Kurita K. a Iwakura Y., (1976) J. Org. Chem. 41, 2070-71) dle Schematu 1 (krok A).

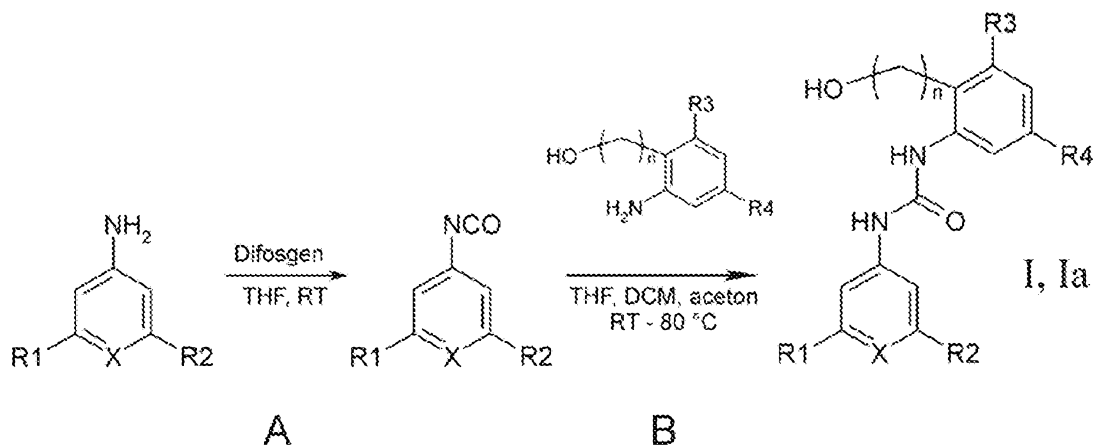


Schéma 1.

5 Objasnění výkresů

Obrázek 1 znázorňuje: vliv látky **61** na redukcí růstu způsobeného dvěma stresovými faktory

10 Příklady provedení vynálezu

Všechny látky, které byly syntetizovány a spadají do obecného vzorce (Ia) byly připraveny reakcí 1 ekvivalentu substituovaného pyridin-4-yl isokyanátu nebo substituovaného fenyl isokyanátu s 1 ekvivalentem substituovaného fenylaminu dle Schematu 1 (krok B). Komerčně dostupné isokyanáty využitě v tomto vynálezu: 2,6-dichlor-4-isocyanato-pyridin, 1,3-difluor-5-isocyanato-benzen, 1,3-dichlor-5-isocyanato-benzen, 1-isocyanato-3-trifluormethoxy-benzen, 1-isocyanato-3-trifluormethylsulfanyl-benzen.

Pokud isokyanát není komerčně dostupný, byl připraven známou reakcí substituovaného pyridin-4-ylaminu nebo substituovaného fenylaminu s difosgenem v THF (Kurita K. a Iwakura Y., (1976) J. Org. Chem. 41, 2070-71) dle Schematu 1 (krok A, Příklad 1). Za tímto účelem byly použity tyto komerčně dostupné aminy: 2-fluor-pyridin-4-ylamin, 2,6-difluor-pyridin-4-ylamin, 2-chlor-pyridin-4-ylamin, 2-methoxy-pyridin-4-ylamin, 3,5-dibrom-fenylamin, 3-brom-5-fluor-fenylamin, 3-brom-5-chlor-fenylamin, 3-fluor-5-methoxy-fenylamin, 3-chlor-5-methoxy-fenylamin, 3-brom-5-methoxy-fenylamin, 3-methylsulfanyl-fenylamin, 3-chlor-5-trifluormethoxy-fenylamin, 3-brom-5-trifluormethoxy-fenylamin.

Izokyanát připravený z těchto aminů byl v surové podobě použit do další syntézy (Schema 1, krok B). Většina fenylaminů pro přípravu isokyanátů je komerčně dostupná. Některé amino-fenylalkoholy, které jsme reagovali s izokyanáty, nebyly dosud připraveny. Jejich syntéza je zde také popsána.

Příklad 1. Popis syntézy isokyanátů

1 ekvivalent substituovaného pyridin-4-ylaminu nebo substituovaného fenylaminu byl rozpuštěn v suchém THF (10 mL) a smíchán s 2 ekvivalenty triethylaminu. Tato směs byla pomalu přikapána do roztoku difosgenu (0,6 ekvivalentu) v THF (10 mL) při -20 °C. Teplota reakční směsi byla potom přivedena až k laboratorní teplotě nebo vyšší (cca 60 °C). Vysrážený triethylamin hydrochlorid byl odfiltrován a filtrát byl odpařen do sucha. V reakční nádobě zůstal surový izokyanát, který byl použit do další syntézy.

Příklad 2. 1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (12)

Všechny aromatické aminy použité v tomto vynálezu obsahují hydroxylovou skupinu. Ta byla chráněna *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou ještě před reakcí se substitutovaným pyridin-4-yl isokyanátem či fenyl-isokyanátem. Odstranění chránicí skupiny bylo provedeno v propanolické HCl, vše podle Greene TW and Wuts PGM; Protective Groups in Organic Synthesis 3rd ed., New York, (1991). Podrobný popis metody je uveden níže a takto byl použit pro syntézu všech ostatních látek.

2-(2-Amino-fenyl)-ethanol (274 mg, 2 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF a postupně byl přidán triethylamin (0,5 mL, 3 mmol), *tert*-butyl-dimethyl-silyl chlorid (350 mg, 2,2 mmol) a dimethylaminopyridine (5 mg, katalytické množství). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Druhý den byl odfiltrován triethylamin hydrochlorid a THF byl odpařen do suha. Produkt ve formě kapaliny byl rozdělen mezi vodu a etylacetát. Etylacetát byl vysušen MgSO₄ a odpařen do sucha. Produktem byla růžová hustá kapalina 2-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-ethyl]-fenylamin (12a).

2-Chloro-4-isocyanato-pyridine (127 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byla přidána látka 12a (126 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Pak TLC indikovala vznik chráněného produktu a nepřítomnost výchozích látek. THF byl následně odpařen do sucha a přidán ethanol (10 mL) a 0,3 mL 35% HCl. Průběh ochrání OH-skupiny byl sledován na tenké vrstvě (mobilní fáze CHCl₃). Po ochrání bylo vše několikrát odpařeno do sucha s přísady ethanolu. Nakonec byl produkt re-suspendován ve vodě, odfiltrován a krystalován z ethanolu (popřípadě ze směsi ethanol, voda). Izolováno 50 mg, 34%. EM 291; HPLC: purity 98.5%, $R_t = 22.07$ min.; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, *t*, *J*=6.5 Hz, CH₂), 3.58 (2H, *q*, *J*₁=4.5 Hz, *J*₂=7.0 Hz, CH₂), 4.90 (1H, *t*, *J*=4.5 Hz, OH), 7.02 (1H, *t*, *J*=7.0 Hz, ArH), 7.15 (1H, *t*, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.18 (1H, *d*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.25 (1H, *d*, *J*=5.5 Hz, ArH), 7.60 (1H, *d*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.63 (1H, *ds*, *J*=1.5 Hz, ArH), 8.13 (1H, *d*, *J*=5.5 Hz, ArH), 8.33 (1H, *s*, NH), 9.75 (1H, *s*, NH); ESI-MS⁺ CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 292.0 [M+H]⁺ (100), 294.0 [M+H]⁺ (60).

Stejný postup pro ochrání i ochrání hydroxy-skupiny byl použit i u všech dalších látek.

Příklad 3. 1-(2,6-Dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (13)

2,6-Dichloro-4-isocyanato-pyridin (95 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 12a (126 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Produkt byl získán dle Příkladu 2. Izolováno 81 mg, (50%). EM 325; HPLC: purity 99.25%, $R_t = 22.9$ min.; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70 (2H, *t*, *J*=6.5 Hz, CH₂), 3.58 (2H, *q*, *J*₁=4.5 Hz, *J*₂=7.0 Hz, CH₂), 4.95 (1H, *t*, *J*=4.5 Hz, OH), 7.04 (1H, *t*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.15 (1H, *t*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.19 (1H, *d*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.51 (2H, *s*, ArH), 7.56 (1H, *d*, *J*=8.0 Hz, ArH), 8.47 (1H, *s*, NH), 9.96 (1H, *s*, NH); ESI-MS⁺ CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 326.0 [M+H]⁺ (100), 328.0 [M+H]⁺ (80).

Příklad 4. 1-(3,5-Dichloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea (18)

3,5-Dichlorofenylisokyanát (94 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy-methyl)-fenylamin (118 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Produkt byl získán dle Příkladu 2. Izolováno 141 mg, 91%). EM 310; HPLC: purity 98.6%, $R_t = 25.0$ min.; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.48 (2H, *s*, CH₂), 5.45 (1H, *s* (br), OH), 7.0 (1H, *t*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.10 (1H, *s*, ArH), 7.20 (1H, *t*, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.26 (1H, *d*, *J*=7.0 Hz, ArH), 7.50 (2H, *s*, ArH), 7.76 (1H, *d*, *J*=8.0 Hz, ArH), 8.31 (1H, *s*, NH), 9.72 (1H, *s*, NH); ESI-MS⁺ CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 292.9 [M-OH]⁺ (40), 294.7 [M-OH]⁺ (30), 311.0 [M+H]⁺ (30), 313.0 [M+H]⁺ (25), 332.8 [M+Na]⁺ (100), 334.7 [M+Na]⁺ (70); ESI-MS⁻ CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 308.8 [M-H]⁻ (70), 344.8 [M+Cl]⁻ (80), 346.7 [M+Cl]⁻ (100).

Příklad 5. 1-(3-Chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-dichloro-fenyl)-urea (20)

3,5-Dichlorofenylisokyanát (75 mg, 0,4 mmol) byl rozpuštěn v acetonu a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-chloro-fenylamin (136 mg, 0,5 mmol). Produkt byl získán dle Příkladu 2. Izolováno 50 mg, 33%). **EM** 344; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.67 (2H, d, *J*=2.8 Hz, CH₂), 5.64 (1H, t (br), OH), 7.11 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.13 (1H, t, *J*=1.7 Hz, ArH), 7.25 (1H, t, *J*=8.6 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, *J*=2.3 Hz, ArH), 7.80 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 8.57 (1H, s, NH), 9.91 (1H, s, NH); **ESI-MS⁺** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 345.0 a 347.0 [M+H]⁺ (80 a 80), 367.0 a 369.0 [M+Na]⁺ (100 a 100), 713.0 a 715.0 [2M+Na]⁺ (50 a 40); **ESI-MS⁻** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 343.0 a 344.9 [M-H]⁻ (100 a 80), 378.8 a 380.8 [M+Cl]⁻ (70 a 60).

Příklad 6. 1-(3,5-Dichloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3,5-dichloro-fenyl)-urea (21)

2-Amino-4,6-dichloro-benzoová kyselina (70 mg, 0,34 mmol) byla rozpuštěna v THF (10 mL) a roztok byl podchlazen na 0°C. Tento roztok byl 30 minut probubláván diboranem, poté byl roztok převeden do vysokotlaké tuby a reakční směs byla míchána 15 h při 60 °C. Po reakci byl do reakční směsi přidán 1 mL nasyceného roztoku NaHCO₃. THF byl následně odpařen a zbytek byl rozdělen mezi vodu a etylacetát. Po odpaření etylacetátu byl získán surový (2-amino-4,6-dichloro-fenyl)-metanol, který byl převeden na 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3,5-dichloro-fenylamin dle příkladu 2. Ten byl přidán k roztoku 3,5-dichlorofenylisokyanátu (64 mg, 0,34 mmol) v acetonu a tato reakční směs byla míchána přes noc při 40 °C. Pak byla RS zpracována dle příkladu 2. Čistý produkt byl krystalován z chloroformu. Izolováno 35 mg (27%). **EM** 378. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.65 (2H, d, *J*=5.7 Hz, CH₂), 5.73 (1H, t, *J*=5.7 Hz, OH), 7.17 (1H, t, *J*=1.7 Hz, ArH), 7.25 (1H, d, *J*=2.3 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, *J*=1.7 Hz, ArH), 7.98 (1H, d, *J*=2.3 Hz, ArH), 8.72 (1H, s, NH), 10.02 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 15 V, *m/z* (rel. int.): 379.0 [M+H]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 15 V, *m/z* (rel. int.): 377.1 [M-H]⁻ (100).

Příklad 7. 1-(2-Hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (28)

1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-fenylamin (118 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Produkt byl získán dle Příkladu 2. Izolováno 90 mg (55%). **EM** 326; **HPLC**: purity 99.9 %, *R*_t = 24.1 min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.47 (2H, d, *J*=6.0 Hz, CH₂), 5.40 (1H, t, *J*=5.0 Hz, OH), 6.88 (1H, d, *J*=7.0 Hz, ArH), 6.98 (1H, t, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.19 (1H, t, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.26 (2H, t, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.34 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.65 (1H, s, NH), 7.70 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 8.21 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 15 V, *m/z* (rel. int.): 326.9 [M+H]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 15 V, *m/z* (rel. int.): 325.0 [M-H]⁻ (100), 651 [2M-H]⁻ (30).

Příklad 8. 1-(3-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (29)

1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-fluoro-fenylamin (0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty a byla zpracována dle příkladu 2. Čistý produkt byl krystalován z chloroformu. Bílý krystal byl zfiltrován a vysušen. Izolováno 40 mg (30%). **EM** 344. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.55 (2H, s, CH₂), 5.49 (1H, s (br), OH), 6.82 (1H, t, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.91 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.24 (1H, q, *J*=7.6 Hz, ArH), 7.28 (1H, d, *J*=8.3 Hz, ArH), 7.36 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.66, 1H, s, ArH), 7.74 (1H, d, *J*=8.3 Hz, ArH), 8.43 (1H, s, NH), 9.84 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 327.0 [M-H₂O]⁺ (20), 345.0 [M+H]⁺ (70), 367.0 [M+Na]⁺ (40), 689.1 [2M+H]⁺ (50), 711.1 [2M+Na]⁺ (100). **ESI-MS⁺** CV 40 V, *m/z* (rel. int.): 327.0 [M-H₂O]⁺ (100), 345.0 [M+H]⁺ (30), 367.0 [M+Na]⁺ (90).

Příklad 9. 1-(3-Chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (30)

1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-chloro-fenylamin (0,5 mmol). Reakční

směs se míchala 3 h při 55°C a pak přes noc za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2. Čistý produkt byl krystalován z chloroformu. Bílý krystal byl zfiltrován, a vysušen. Izolováno 54 mg (30%). **EM 360.** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.67 (2H, d, *J*=5.7 Hz, CH₂), 5.58 (1H, t, *J*=5.7 Hz, OH), 6.91 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.10 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.24 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.29 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.36 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.66 (1H, s, ArH), 7.82 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 8.51 (1H, s, NH), 9.84 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 25 V, *m/z* (rel. int.): 343.0 a 345.0 [M-H₂O]⁺ (100 a 30), 383.0 a 385.0 [M+Na]⁺ (60 a 20). **ESI-MS⁻** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 358.9 [M-H]⁻ (100).

10 **Příklad 10.** 1-(5-fluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (**32**)

1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-fluoro-fenylamin (0,5 mmol). Reakční směs se míchala přes noc za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2. Čistý produkt byl získán sloupcovou chromatografií (mobilní fáze chloroform). Izolován bílý krystal (30 mg, 17%). **EM 344;** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.47 (2H, d, *J*=5.7 Hz, CH₂), 5.45 (1H, t, *J*=5.5 Hz, OH), 6.78 (1H, dt, *J*₁=8.6 Hz, *J*₂=2.9 Hz, ArH), 6.92 (1H, td, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.2 Hz, ArH), 7.26 (1H, d, *J*=6.9 Hz, ArH), 7.26 (1H, d, *J*=6.9, ArH), 7.29 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.37 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.65 (1H, s, ArH), 7.77 (1H, dd, *J*₁=12.0 Hz, *J*₂=2.9 Hz, ArH), 8.39 (1H, s, NH), 9.78 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 345.0 [M+H]⁺ (20), 367.0 [M+Na]⁺ (100), 711.0 [2M+Na]⁺ (20). **ESI-MS⁻** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 342.9 [M-H]⁻ (100), 687.0 [2M-H]⁻ (20).

Příklad 11. 1-(5-Chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (**33**)

25 1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-bromo-fenylamin (0,5 mmol). Získáno stejně jako v příkladu 12. Izolován bílý krystal (63 mg, 35%). **EM 360.** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.47 (2H, d, *J*=5.7 Hz, CH₂), 5.50 (1H, t, *J*=5.0 Hz, OH), 6.92 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.03 (1H, dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.7 Hz, ArH), 7.28 (2H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.37 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.66 (1H, s, ArH), 7.98 (1H, d, *J*=2.3 Hz, ArH), 8.35 (1H, s, NH), 9.75 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 343.0 a 345.0 [M-H₂O]⁺ (100 a 35), 361.0 a 363.1 [M+H]⁺ (30 a 10), 383.0 [M+Na]⁺ (30). **ESI-MS⁺** CV 8 V, *m/z* (rel. int.): 343.0 a 345.0 [M-H₂O]⁺ (40 a 15), 361.0 a 363.1 [M+H]⁺ (100 a 35), 383.0 [M+Na]⁺ (30). **ESI-MS⁻** CV 20 V, *m/z* (rel. int.) with NH₄OH: 359.0 a 361.0 [M-H]⁻ (100 a 35).

35

Příklad 12. 1-(5-Bromo-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (**34**)

40 1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-bromo-fenylamin (0,5 mmol). Získáno stejně jako v příkladu 12. Izolován bílý krystal (101 mg, 50%). **EM 405.** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.56 (2H, s, CH₂), 5.50 (1H, s (br), OH), 6.92 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.17 (1H, dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.7 Hz, ArH), 7.22 (1H, d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.28 (1H, d, *J*=8.6, ArH), 7.36 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.66 (1H, s, ArH), 8.11 (1H, d, *J*=1.7 Hz, ArH), 8.34 (1H, s, NH), 9.74 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 405.0 [M+H]⁺ (20), 407.0 [M+H]⁺ (20), 427.0 [M+Na]⁺ (100), 429.0 [M+Na]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 20 V, *m/z* (rel. int.): 402.8 [M-H]⁻ (100), 404.7 [M-H]⁻ (100).

45

Příklad 13. 1-(3,5-Difluoro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (**35**)

50 1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3,5-difluoro-fenylamin (0,5 mmol). Získáno stejně jako v příkladu 12. Izolován bílý krystal (100 mg, 55%). **EM 362.** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.51 (2H, s, CH₂), 5.51 (1H, t, *J*=5.2 Hz, OH), 6.83 (1H, t, *J*=9.5 Hz, ArH), 6.93 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.29 (1H, d, *J*=7.5 Hz, ArH), 7.37 (1H, t, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.64 (1H, s,

ArH), 7.73 (1H, d, $J=11.0$ Hz, ArH), 8.58 (1H, s, NH), 9.94 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 15 V, m/z (rel. int.): 362.9 [M+H]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 15 V, m/z (rel. int.): 361.0 [M-H]⁻ (100).

Příklad 14. 1-(3,5-Dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (**45**)

5

3,5-Dichlorofenylisokyanát (188 mg, 1 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 12a (251.5 mg, 1 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Po odchránění OH skupiny byl THF odpařen a produkt získán čištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃:MeOH, 95:5). Bílý krystal byl zfiltrován (izolováno 163 mg, 50%). **EM** 324; **HPLC**: purity 97.40 %, R_t = 25.2 min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH₂), 3.59 (2H, t, $J=6.4$ Hz, CH₂), 4.90 (1H, s (br), OH), 7.00 (1H, t, $J=7.6$ Hz, ArH), 7.09-7.25 (4H, m, ArH), 7.48-7.53 (2H, m, ArH), 7.6 (1H, d, $J=7.95$ Hz, ArH), 8.20 (1H, s, NH), 9.43 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.), with FA: 325.0 [M+H]⁺ (80), 327.0 [M+H]⁺ (55), 347.0 [M+Na]⁺ (100), 349.0 [M+Na]⁺ (70). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.), with FA: 323.1 [M-H]⁻ (65), 325.1 [M-H]⁻ (50), 359.0 [M+Cl]⁻ (100), 361.0 [M+Cl]⁻ (100).

10

15

Příklad 15. 1-[3,5-Dichloro-2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3,5-dichloro-fenyl)-urea (**49**)

Tert-butoxid draselný (2 g, 18 mmol) je míchán v bezvodém THF při -40°C. Do této směsi je přikapán roztok 1,3-dichloro-5-nitro-benzenu (1 g, 5.2 mmol) a chloroctanu etylnatého (0,75 mL, 7 mmol) v THF během 1 hodiny. Pak je RS pomalu ponechána přejít na teplotu 0°C. Při 0°C je přidána 2M HCl (5 mL). Poté byl THF odpařen a zbytek byl rozdělen mezi vodu a etylacetát. Po odpaření etylacetátu byl získán surový (2,4-dichloro-6-nitro-fenyl)-octan etylnatý (800 mg, 55%), který byl následně redukován diisobutylaluminium hydridem (10 ekv) v THF při 0 °C na 2-(2,4-dichloro-6-nitro-fenyl)-etanol (670 mg, 99%). **EM** 235. **APCI-MS⁻** CV14, t=250 °C, m/z (rel. int.): 235.0 a 237.0 [M-H]⁻ (100 a 60).

20

25

2-(2,4-Dichloro-6-nitro-fenyl)-etanol (250 mg, 1,06 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml etylacetátu a byl přidán SnCl₂ (570 mg, 3 mmol). RS byla míchána 15 h při laboratorní teplotě. Po reakci byl přidán do RS vodný nasycený roztok NaHCO₃ až do zásadité reakce. RS byla centrifugována a etylacetátová vrstva oddělena. Po odpaření etylacetátu byl získán surový 2-(2-amino-4,6-dichloro-fenyl)-etanol (200 mg, 98%). **EM** 205. **ESI-MS⁺** CV 15 V, m/z (rel. int.): 206.0 a 208.0 [M+H]⁺ (100 a 80). **ESI-MS⁻** CV 15 V, m/z (rel. int.): 203.9 a 205.9 [M-H]⁻ (100 a 70), 240.0 a 242.0 [M+Cl]⁻ (40 a 40). Ten byl dle příkladu 5 ochráněn na 2-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3,5-dichloro-fenylamin, který byl přidán (60 mg, 0,18 mmol) k roztoku 3,5-dichlorofenylisokyanátu (33 mg, 0,18 mmol) v acetonu a tato reakční směs byla míchána 10 h při laboratorní teplotě. Silylovaný produkt 1-{2-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3,5-dichloro-fenyl}-3-(3,5-dichloro-fenyl)-urea byl izolován sloupcovou chromatografií (mobilní fáze chloroform) a následně převeden na hydroxy-derivát (produkt) dle příkladu 2. Izolováno 40 mg (55%). **EM** 392. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.90 (2H, t, $J=6.0$ Hz, CH₂), 3.59 (2H, t, $J=6.5$ Hz, CH₂OH), 5.15 (1H, s (br), OH), 7.15 (1H, t, $J=2.3$ Hz, ArH), 7.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz, ArH), 7.50 (2H, d, $J=1.7$ Hz, ArH), 7.83 (1H, d, $J=1.7$ Hz, ArH), 8.46 (1H, s, NH), 9.83 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 415.0, 417.0 a 419.0 [M+Na]⁺ (80, 100 a 60). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 391.0, 393.0 a 394.8 [M-H]⁻ (80, 100 a 60).

35

40

45

Příklad 16. 1-(3-Chloro-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (**55**)

1-chloro-3-isocyanato-5-methoxy-benzen (64 mg, 0,4 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 12a (100 mg, 0,4 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2 a čistý produkt byl získán krystalizací z chloroformu. Bílý krystal (100 mg, 78%). **EM** 320. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH₂), 3.58 (2H, t, $J=6.7$ Hz, CH₂OH), 3.71 (3H, s, CH₃), 4.87 (1H, s (br), OH), 6.58 (1H, t, $J=1.8$ Hz, ArH), 6.92 (1H, t, $J=1.8$ Hz, ArH), 6.99 (1H, dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, ArH), 7.13 (1H, dt, $J_1=8.0$, $J_2=1.5$ Hz, ArH), 7.17 (1H, dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, ArH), 7.19 (1H, t, $J=1.5$ Hz, ArH), 7.65 (1H, d, $J=7.3$

50

Hz, ArH), 8.08 (1H, s, NH), 9.26 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 15 V, m/z (rel. int.): 320.9 [M+H]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 15 V, m/z (rel. int.): 318.9 [M-H]⁻ (100), 320.1 [2M-H]⁻ (30).

Příklad 17. 1-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea (61)

5

1-Isocyanato-3-trifluoromethoxy-benzen (102 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v THF a za míchání byl přidán 12a (126 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 1 h za laboratorní teploty. Surový produkt byl získán dle Příkladu 2 a čistý produkt byl získán krystalizací z horkého chloroformu. Bílé krystaly, izolováno 73 mg (43%). **EM** 340. **HPLC:** purity 99.6%, $R_t = 24.0$ min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH₂), 3.58 (2H, q, $J=6.5$ Hz, CH₂), 4.85 (1H, t, $J=4.5$ Hz, OH), 6.87 (1H, d, $J=9.0$ Hz, ArH), 6.97 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.12 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.16 (1H, d, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.34 (1H, t, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.64-7.67 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, s, NH), 9.37 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 340.9 [M+H]⁺ (40), 362.9 [M+Na]⁺ (100). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 338.9 [M-H]⁻ (90), 374.9 [M+Cl]⁻ (100), 376.8 [M+Cl]⁻ (40).

10

15

Příklad 18. 1-(3-Chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (64)

1-chlor-3-isocyanato-5-trifluoromethoxy-benzen (118 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v DCM a za míchání byl přidán 12a (126 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 3 h při 50°C a pak přes noc za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2 a čistý produkt byl izolován po čištění sloupcovou chromatografií (mobilní fáze 5% MeOH v chloroformu). Bílý krystal (64 mg, 34%). **EM** 374. **HPLC:** purity 98.6%, $R_t = 25.2$ min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, t, $J=6.9$ Hz, CH₂), 3.60 (2H, q, $J=4.6$ Hz, CH₂), 4.92 (1H, t, $J=4.6$ Hz, OH), 7.01 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.05 (1H, s, ArH), 7.15 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.49 (1H, s, ArH), 7.54 (1H, t, $J=1.7$ Hz, ArH), 7.61 (1H, d, $J=7.5$ Hz, ArH), 8.24 (1H, s, NH), 9.56 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 375.1 a 377.1 [M+H]⁺ (70 a 25), 397.1 a 399.1 [M+Na]⁺ (100 a 35). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 373.0 a 375.0 [M-H]⁻ (80 a 30), 409.0 a 411.0 [M+Cl]⁻ (100 a 60).

20

25

30

Příklad 19. 1-(3-Bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (65)

1-brom-3-isocyanato-5-trifluoromethoxy-benzen (282 mg, 1 mmol) byl rozpuštěn v DCM a za míchání byl přidán 12a (252 mg, 1 mmol). Reakční směs se míchala přes noc za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2. Bílý krystal (348 mg, 83%). **EM** 419. **HPLC:** purity 99.3%, $R_t = 25.5$ min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, t, $J=6.3$ Hz, CH₂), 3.60 (2H, q, $J=4.6$ Hz, CH₂), 4.92 (1H, t, $J=4.0$ Hz, OH), 7.01 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.11-7.21 (3H, m, ArH), 7.52 (1H, s, ArH), 7.61 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 8.23 (1H, s, NH), 9.56 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 440.4 a 442.2 [M+Na]⁺ (100, 90). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 416.5 a 418.6 [M-H]⁻ (97, 100), 452.5 a 454.5 [M+Cl]⁻ (30, 55).

35

40

Příklad 20. 1-[3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-trifluoromethoxy-fenyl]-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (66)

1-(3-Bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea (134 mg, 0.32 mmol) připravená dle příkladu 27 byla rozpuštěna v 0,5 mL aminoetanolu. Do této reakční směsi byl přidán CuCl (3 mg, 0,03 mmol) a KOH (33 mg, 0,6 mmol). Reakční směs byla míchána 4h při 90°C. Po reakci byl do RS přidán etanol (1 mL) a RS byla odpařena do sucha za sníženého tlaku. Do zbytku byla přidána voda a produkt byl extrahován eterem. Čistý produkt byl získán sloupcovou chromatografií (mobilní fáze - 7% metanol v chloroformu). Izolováno 28 mg bílé krystalické látky (22%). **EM** 399. **HPLC:** purity 97.7%, $R_t = 22.4$ min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH₂CH₂OH), 3.03 (2H, q, $J=5.5$ Hz, CH₂), 3.50 (2H, q, $J=5.5$ Hz, CH₂), 3.57 (2H, q, $J=4.5$ Hz, CH₂), 4.70 (1H, t, $J=5.0$ Hz, OH), 7.83 (1H, t, $J=4.5$ Hz, OH), 5.99 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NHCH₂CH₂OH), 6.09 (1H, s, ArH), 6.52 (1H, s, ArH), 6.76 (1H, s, ArH), 6.95 (1H, t, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.11 (1H, t, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.15 (1H, d, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.69 (1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH),

50

55

7.99 (1H, s, NH), 9.12 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 421.9 [M+Na]⁺ (100), 821.1 [2M+Na]⁺ (60). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 398.0 [M-H]⁻ (100).

Příklad 21. 1-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethylsulfanyl-fenyl)-urea (**68**)

5

1-Isocyanato-3-trifluoromethylsulfanyl-benzen (110 mg, 0,5 mmol) byl rozpuštěn v DCM a za míchání byl přidán 12a (125 mg, 0,5 mmol). Reakční směs se míchala 2 h za laboratorní teploty. RS byla zpracována dle příkladu 2 a čistý produkt byl získán krystalizací z eteru. Bílý krystal (124 mg, 70%). **EM** 356. **HPLC**: purity 98.6%, $R_t = 24.5$ min.; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.71 (2H, t, J=6.9 Hz, CH₂), 3.58 (2H, q, J=4.6 Hz, CH₂OH), 4.85 (1H, t, J=4.6 Hz, OH), 6.97 (1H, t, J=7.7 Hz, ArH), 7.12 (1H, t, J=7.5 Hz, ArH), 7.15 (1H, d, J=7.5 Hz, ArH), 7.23 (1H, d, J=7.5 Hz, ArH), 7.38 (1H, t, J=8.0 Hz, ArH), 7.52 (1H, d, J=8.0 Hz, ArH), 7.66 (1H, d, J=8.0 Hz, ArH), 7.93 (1H, s, ArH), 8.11 (1H, s, NH), 9.38 (1H, s, NH). **ESI-MS⁺** CV 20 V, m/z (rel. int.): 356.9 [M+H]⁺ (100), 378.8 [M+Na]⁺ (60), 734.8 [2M+Na]⁺ (60). **ESI-MS⁻** CV 20 V, m/z (rel. int.): 354.8 [M-H]⁻ (100).

15

Dle uvedených postupů z příkladů 1-21 byly připraveny další látky, které jsou v Tabulce 1.

Tabulka 1: Přehled substituentů v polohách R1-R4 pro syntetizované látky, jejich hodnoty ES MS [M+H]⁺ a IC₅₀ v jednotkách mikromolů s enzymem ZmCKX1. Pokud substituent není uveden je v dané poloze vodík (H). Vysvětlivky: HM - hydroxymethyl skupina, HE - hydroxyethyl skupina, CP-chloro-pyridyl, P - pyridyl, D - di, F - fluor, Cl (C) - chlor, Br - brom, MeO - methoxy skupina, MeS - methylthio skupina, TFM - trifluoromethoxy skupina, TFS - trifluoromethylsulfanyl skupina, AEA - aminoethyl-amino skupina, AEH - aminoethyl-hydroxy skupina. Číslice označuje polohu substituentu na fenylu, pomlčka odděluje dvě fenylová jádra. Zkratky neobsahují slova fenyl a urea (kromě standardu - 3,5DCI-Ph-U). Zkratky začínají pyridylovým jádrem nebo později kde X=C jádrem, které nese alkoholovou skupinu.

20

25

číslo látky	Zkratka látky	n =	R1	R2	R3	R4	ES MS [M+H]	IC ₅₀ (μM) ZmCKX1
		Látky kde X=N						
	CPPU (standard)	0	Cl					20,5
	DCPPU (standard)	0	Cl	Cl				4,5
1	FP-2HM	1	F				262,1	2,5

2	FP-2HM,5Cl	1	F			Cl	296,0	0,27	
3	DFP-2HM	1	F	F			279,9	0,82	
4	CP-2HM	1	Cl				278,2	1,6	
5	DCP-2HM	1	Cl	Cl			312,1	0,70	
6	DCP-2HM,5Cl	1	Cl	Cl		Cl	346,1	0,10	
7	MeOP-2HM	1	OCH ₃				274,0	1,1	
8	MeOP-2HM,5Br	1	OCH ₃			Br	352,9	0,13	
9	FP-2HE	2	F				276,1	1,6	
10	DFP-2HE	2	F	F			294,1	0,72	
11	DFP-2HE,5Cl	2	F	F		Cl	328,1	0,095	
12	CP-2HE	2	Cl				292,0	1,3	
13	DCP-2HE	2	Cl	Cl			326,2	0,43	
14	DCP-2HE,5F	2	Cl	Cl		F	344,1	0,056	
15	MeOP-2HE,5F	2	OCH ₃			F	306,0	0,15	
16	MeOP-2HE,3,5DC	2	OCH ₃			Cl	Cl	356,0	0,081
			Látky kde X=C						
	3,5DCI-Ph-U (standard)	0							0,84
17	3,5DF-2HM	1	F	F			279,0	0,65	
18	3,5DCI-2HM	1	Cl	Cl			311,1	0,40	
19	3,5DBr-2HM	1	Br	Br			401,0	0,33	
20	3,5DC-2HM,3Cl	1	Cl			Cl	Cl	344,8	0,27
21	TCl,2HM	1	Cl	Cl		Cl	Cl	379,1	0,02
22	3MeO,5Br-2HM	1	OCH ₃	Br			351,8	0,26	
23	3MeO,5AEH-2HM	1	OCH ₃	AEH			332,0	0,20	
24	3MeO,5AEA-2HM	1	OCH ₃	AEA			331,1	0,18	
25	3MeO,5AEA-2HM,5Cl	1	OCH ₃	AEA			Cl	365,0	0,024
26	3MeS-2HM	1	SCH ₃				288,9	1,5	
27	3MeS-2HM,5Br	1	SCH ₃				Br	367,9	0,17
28	3TFM-2HM	1	OCF ₃				327,0	1,3	
29	3TFM-2HM,3F	1	OCF ₃			F		344,8	0,36
30	3TFM-2HM,3Cl	1	OCF ₃			Cl		361,1	0,30
31	3TFM-2HM,3Br	1	OCF ₃			Br		406,1	0,37
32	3TFM-2HM,5F	1	OCF ₃				F	344,9	0,11
33	3TFM-2HM,5Cl	1	OCF ₃				Cl	361,0	0,060
34	3TFM-2HM,5Br	1	OCF ₃				Br	405,9	0,10
35	3TFM-2HM,3,5DF	1	OCF ₃			F	F	363,1	0,085
36	3TFM-2HM,3,5DCI	1	OCF ₃			Cl	Cl	395,0	0,032
37	3TFM-2HM,3,5DBr	1	OCF ₃			Br	Br	485,0	0,051
38	3TFM,5AEH-2HM	1	OCF ₃	AEH				386,1	0,10
39	3TFM,5AEA-2HM	1	OCF ₃	AEA				385,2	0,095
40	3TFM,5AEA-2HM, 5Cl	1	OCF ₃	AEA			Cl	419,0	0,010
41	3TFS-2HM	1	SCF ₃					343,1	0,14
42	3TFS-2HM,5F	1	SCF ₃				F	360,9	0,080
43	3TFS-2HM,5Cl	1	SCF ₃				Cl	376,9	0,020
44	3,5DF-2HE	2	F	F				293,0	0,36
45	3,5DC-2HE	2	Cl	Cl				325,0	0,18
46	3,5DBr-2HE	2	Br	Br				414,9	0,14
47	3Br,5F-2HE	2	Br	F				354,1	0,17
48	3Cl,5F-2HE	2	Cl	F				309,0	0,21
49	TCl,2HE	2	Cl	Cl		Cl	Cl	392,9	0,010
50	3MeO-2HE	2	OCH ₃					287,1	0,27
51	3MeO-2HE,5F	2	OCH ₃				F	305,1	0,080
52	3MeO-2HE,5Cl	2	OCH ₃				Cl	321,1	0,066

53	3MeO-2HE,5Br	2	OCH ₃			Br	366,0	0,074
54	3MeO,5F-2HE	2	OCH ₃	F			305,0	0,28
55	3MeO,5Cl-2HE	2	OCH ₃	Cl			321,1	0,18
56	3MeO,5Br-2HE	2	OCH ₃	Br			366,1	0,14
57	3MeO,5AEH-2HE	2	OCH ₃	AEH			346,0	0,16
58	3MeO,5AEA-2HE	2	OCH ₃	AEA			345,2	0,13
59	3MeO,5AEA-2HE,5Cl	2	OCH ₃	AEA		Cl	378,9	0,008
60	3MeS-2HE,5Cl	2	SCH ₃			Cl	337,0	0,035
61	3TFM-2HE	2	OCF ₃				340,9	0,18
62	3TFM-2HE,5Cl	2	OCF ₃			Cl	374,9	0,021
63	3TFM-2HE,5F	2	OCF ₃			F	359,0	0,036
64	3TFM,5Cl-2HE	2	OCF ₃	Cl			375,0	0,058
65	3TFM,5Br-2HE	2	OCF ₃	Br			420,1	0,035
66	3TFM,5AEH-2HE	2	OCF ₃	AEH			399,9	0,029
67	3TFM,5AEA-2HE	2	OCF ₃	AEA			399,0	0,022
68	3TFS-2HE	2	SCF ₃				357,0	0,074

Příklad 22. Látky inhibují aktivitu kukuřičného enzymu cytokinin oxidázy/dehydrogenázy 1 (ZmCKX1)

- 5 Metodou PMS/MTT [fenazin methosulfát / 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyl-tetrazolium bromid] bylo měřeno IC₅₀ (koncentrace látky, která působí 50% inhibici enzymu). Test byl prováděn v 96-jamkových mikrotitračních deskách. Každá jamka obsahovala reakční směs o finální koncentraci: 0,1 M KH₂PO₄, pH 7,4, 1 mM MTT, 0,2 mM PMS, testovanou látku od koncentrace 0,1 nM - 1 μM a 10 μM N⁶- isopentenyladenine (iP) jako substrát. Do této reakční směsi bylo přidáno 100 μL média obsahující aktivní enzym ZmCKX1. Enzym byl produkován kvasinkami *Yarrowia lipolytica* a izolován podle protokolu

15 (Kopečný D. et al., 2005, *Biochimie* 87:1011–1022). Desky byly inkubovány 30 min při 37°C a enzymatická reakce byla zastavena přidáním 25 μL 35% kyseliny octové. Poté byla měřena absorbance při 578 nm na spektrofotometru, absorbance vzorku bez substrátu byla odečtena jako referenční hodnota. Hodnota IC₅₀ byla odečtena z koncentračně závislých křivek. Hodnoty zobrazené v Tabulce 1 jsou průměrem minimálně dvou měření. Všechny uvedené deriváty CPPU nebo DCPPU mají výrazně nižší hodnoty IC₅₀ než jejich mateřské molekuly CPPU a DCPPU, které nejsou substituované na fenylovém zbytku. Stejně jsou na tom deriváty 3,5-DCI-Ph-U.

20

Příklad 23. Nové sloučeniny vykazují anti-senescenční aktivitu v senescenčním testu na listových segmentech pšenice kultivovaných ve tmě

25 Semena ozimé pšenice *Triticum aestivum* cv. Hereward byla promyta pod tekoucí vodou po 4 hod. a poté vyseta do vermikulitu nasyceného Knopovým živným roztokem. Nádoby se semeny byly umístěny do klimatizované růstové komory s 16/8 hodinovou světelnou periodou (světelná intenzita 50 μmol.m⁻².s⁻¹) a teplotou 15 °C. Po 7 dnech měly semenáčky vyvinutý první praporečkový list a druhý list začínal prorůstat. Z prvních listů vždy od 4 rostlin byly odebrány vrcholové sekce dlouhé přibližně 40 mm, které byly zkráceny tak, aby jejich váha byla přesně 100 mg. Bazální konce těchto 4 listových segmentů byly umístěny do jamek mikrotitračních polystyrenových destiček obsahujících 150 μL roztoku testovaného derivátu. Destičky byly umístěny do plastového boxu vystlaného filtračním papírem, který byl nasycen vodou za účelem maximální vzdušné vlhkosti. Po 96 hodinách inkubace ve tmě při 25 °C byly listové sekce vyjmuty a chlorofyl extrahován v 5 mL 80% ethanolu zahřátím při 80°C po dobu 40 min. Objem vzorku byl poté doplněn na 5 mL přidáním 80% ethanolu. Absorbance extraktů byla měřena při 665 nm. Jako kontroly byly měřeny rovněž chlorofylové extrakty z listů a listových vrcholů inkubované v deionizované vodě (tzv. žlutá kontrola). Jako zelená kontrola sloužili čerstvě odřezané listy (o váze 100 mg), z nichž byl stejným způsobem extrahován chlorofyl a změřen jeho obsah. Vypočtené

35

hodnoty jsou průměrem z 5 opakování a celý experiment byl zopakován minimálně 2-krát. Testované látky byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu (DMSO) a zásobní roztok doplněn vodou na 10^{-3} M. Tento zásobní roztok byl dále ředěn testovacím médiem na koncentraci 10 mikromolární. V této koncentraci byly látky testovány. Finální koncentrace DMSO v médiu nepřevýšila 0,2 % a v této koncentraci neovlivňovala biologickou aktivitu testu.

Všechny testované sloučeniny obecného vzorce (Ia) vykazují pozitivní vliv na oddálení senescence v segmentech listů pšenice vyvolané působením tmy. Všechny nově připravené a testované deriváty difenyl močoviny obecného vzorce (Ia) udržely množství chlorofylu alespoň nad 23% oproti žluté kontrole (Tabulka 2).

Tabulka 2. Vliv nových sloučenin na oddálení senescence v dekapitovaných segmentech listů pšenice (*Triticum aestivum* cv. Hereward) ve tmě.

číslo látky	Zkratka látky	Senescenční biotest (% chlorofylu nad kontrolou)
	žlutá kontrola (0,2 % DMSO)	0 %
standard	CPPU	12%
2	FP-2HM,5Cl	23 %
6	DCP-2HM,5Cl	29 %
8	MeOP-2HM,5Br	25 %
11	DFP-2HE,5Cl	31 %
16	MeOP-2HE,3,5DC	35 %
22	3MeO,5Br-2HM	25 %
25	3MeO,5AEA-2HM,5Cl	45 %
27	3MeS-2HM,5Br	26 %
34	3TFM-2HM,5Br	32 %
40	3TFM,5AEA-2HM, 5Cl	39 %
42	3TFS-2HM,5F	25 %
51	3MeO-2HE,5F	30 %
52	3MeO-2HE,5Cl	37 %
53	3MeO-2HE,5Br	35 %
59	3MeO,5AEA-2HE,5Cl	48 %
60	3MeS-2HE,5Cl	36 %
61	3TFM-2HE	24 %
62	3TFM-2HE,5Cl	39 %
65	3TFM,5Br-2HE	30 %
66	3TFM,5AEH-2HE	36 %
68	3TFS-2HE	34 %

Příklad 24. Látka 61 redukuje následky abiotického stresu na vývoj semenáčků *Arabidopsis*

Látka 61 byla testována na svou schopnost zmírňovat účinky abiotického stresu, který představuje aplikace 100 mM NaCl (salinní stres) a 100 mM mannitolu (osmotický stres). Test byl proveden tak, jak je popsáno v (Ugena et al., 2018, *Front Plant Sci.* 9, 1327. doi: 10.3389/fpls.2018.01327). Semena *Arabidopsis thaliana* (ecotyp Col-0) byla klíčena na růstovém médiu MS po dobu tří dnů bez přítomnosti jakéhokoli ošetření. Poté byly přeneseny do stejného média obsahujícího 10 nM látku 61 v nepřítomnosti nebo přítomnosti abiotického stresového faktoru. Stejná koncentrace dimethylsulfoxidu byla použita ve všech kontrolních variantách. Dynamika tvorby biomasy a relativní rychlost růstu semenáčků byly vyhodnoceny zaznamenáním zelené plochy dvakrát denně během 6 dnů růstu po přenosu semenáčků. Abiotické stresové podmínky způsobily velkou redukci v obou hodnocených vlastnostech (tabulka 3 a obrázek 1). Sůl a mannitolový stres snížily zelenou plochu výhonku o 63% a 42%. Přítomnost látky 61 zvrátila redukci téměř o 20% (tabulka 3 a

obrázek 1). Totéž bylo pozorováno v případě průměrné relativní rychlosti růstu, která byla snížena na 51% a 62% dvěma stresory, zatímco současná přítomnost látky **61** snížila účinek stresorů o cca. 11% (Tabulka 3).

- 5 Tabulka 3. Vliv látky **61** na redukcí rychlosti růstu a biomasy způsobeného dvěma stresovými faktory.

typ stresu	ošetření	konečná biomasa				relativní růst			
		zelená oblast (pixely)	% z kontroly	újma (%)	redukce újmy (%)	průměr	% z kontroly	újma (%)	redukce újmy (%)
100 mM NaCl	Kontrola bez stresu	3082	100	0		0,34	100	0	
	kontrola + stres	1142	37,0	62,9		0,17	50,6	49,4	
	látka 61 + stres	1748	56,7	43,2	19,7	0,21	62,1	37,9	11,5
100 mM Mannitol	Kontrola bez stresu	3082	100	0		0,34	100	0	
	kontrola + stres	1108	35,9	64,0		0,18	53,6	46,4	
	látka 61 + stres	1668	54,1	45,8	18,2	0,22	65,1	34,9	11,5

- 10 **Příklad 25.** Listová aplikace látky **61** zvyšuje výnos semen *Arabidopsis thaliana*

Již dříve bylo ukázáno, že snížení aktivity enzymů CKX v *Arabidopsis* vedlo ke zvýšení počtu květů/šešulí a zvýšení množství semen v jednotlivých šešulích. Výsledkem bylo 55% zvýšení celkového výnosu semen oproti kontrolním rostlinám (Bartirina et al., 2011, Plant Cell 23, 69-80).

15

V našem experimentu byly mladé rostlinky *Arabidopsis thaliana*, pěstované v malých květináčích ve hlině, postříkány 0,1 μ M vodným roztokem látky **61** ve fázi 4 pravých listů (asi 14-20 dnů po zasetí). Ošetřené (n=25) i kontrolní rostliny (n=25) byly dále pěstovány za optimálních podmínek až do fáze jejich přirozené smrti. Následně byly sklizeny semena ze všech rostlin a byl vyhodnocen výnos. Zatímco kontrolní rostliny měly v průměru 44 (\pm 8) semen v jedné šešuli a celkový výnos semen na jednu rostlinu činil 130 (\pm 16) mg, ošetřené rostliny měly v průměru 52 (\pm 4) semen v jedné šešuli a celkový výnos semen na jednu rostlinu činil 155 (\pm 19) mg. To znamená zvýšení celkového výnosu semen o 19%.

20

- 25 Celý tento experiment byl opakován s podobným výsledkem: kontrolní rostliny měly v průměru 40 (\pm 6) semen v jedné šešuli a celkový výnos semen na jednu rostlinu činil 112 (\pm 13) mg, ošetřené rostliny měly v průměru 49 (\pm 6) semen v jedné šešuli a celkový výnos semen na jednu rostlinu činil 138 (\pm 15) mg. To znamená zvýšení celkového výnosu semen o 23%.

- 30 **Příklad 26.** Listová aplikace látky **61** prodlužuje délku života *Arabidopsis thaliana* v optimálních podmínkách

Mladé rostlinky *Arabidopsis thaliana*, pěstované v malých květináčích ve hlině byly postříkány 0,1 μ M vodným roztokem látky **61** ve fázi 4 pravých listů (do 14-20 dnů po zasetí). Ošetřené (n=25) i kontrolní rostliny (n=25) byly dále pěstovány za optimálních podmínek až do fáze jejich přirozené smrti stejně jako v příkladu 25. Ošetřené rostliny vykazovaly v průměru o 10 dní delší životaschopnost. Ošetřené rostliny byly déle zelenější (oddálená senescence), což jim umožnilo nastrádat více produktů fotosyntézy, což ve výsledku mohlo přispět i k vyššímu výnosu těchto rostlin.

40

- Příklad 27.** Aplikace látky **61** zvyšuje výnos semene ozimé řepky v polních podmínkách

V roce 2017 byl sledován vliv listové aplikace látky **61** (koncentrace 5 μM v objemu 300 L na hektar) na výnos ozimé řepky v polních podmínkách. Polní pokusy byly opět provedeny dle kritérií platných pro „správnou zemědělskou praxi“ (dle příkladu 25). Látka **61** byla aplikována na rostliny ve dvou různých obdobích - BBCH 30 a BBCH 33-35. V prvním případě došlo ke zvýšení výnosu semene řepky na 105,7% oproti kontrole a v druhém případě došlo ke zvýšení výnosu semene na 107,5% oproti kontrole (100%). Dále bylo zjištěno, že semena ošetřených rostlin byla mírně těžší, hmotnost tisíce semen u kontroly byla 5,51 g. Hmotnost tisíce semen u ošetřených rostlin byla 5,7 g (BBCH 30) a 5,8 g (BBCH 33-35). Tento jev se podílel na zvýšení celkového výnosu semen.

10 **Příklad 28.** Látky **64** a **66** oddalují senescenci rostlin pšenice stresovaných salinním stresem

Zasolení je jedním z hlavních problémů, které negativně ovlivňují úrodnost půdy a omezuje růst a produkci rostlin (Richards, L. A. (Ed.) 1954. USDA Agriculture Handbook 60, Washington D. C.). Při salinním stresu, může nastat fyziologické sucho, přebytek soli rostlinám narušuje buněčné funkce a poškozuje fyziologické procesy, jako jsou fotosyntéza a dýchání (Staples, R.C., Toenniessen G.H. (Eds.), Salinity Tolerance in Plants. John Wiley and Sons, New York: 67-76, Marschner H., 1995. Mineral Nutrition of Higher Plants. Academic Press, London), které společně vedou ke stresem-vyvolané senescenci rostlinných orgánů, a může mít za následek smrt rostlin.

20 Pro zkoumání účinků sloučenin **64** a **66** na soli-vyvolanou senescenci, byla semena ozimé pšenice, *Triticum aestivum* cv. Hereward, promyta pod tekoucí vodou po dobu 4 hodin a pak vyseta do 1 L nádob na perlit nasáklý vodou (kontrola), nebo 100 nM vodným roztokem sloučeniny **64** a **66**. Nádoby byly umístěny v růstové komoře při 25 °C s 16/8 h světlo/tma při intenzitě 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$. Sedm dní po výsadbě byly rostliny ošetřeny 75 mM roztokem NaCl. Rostliny se nechaly růst a po 30 dnech od výsadby bylo zhodnoceno poškození rostlin.

Použití sloučeniny **64** nebo **66** zpomalilo poškození a senescenci pšeničných rostlin, které jsou pěstovány v solných stresových podmínkách. Zatímco rostliny bez ošetření mají první listy mrtvé a druhé listy žloutnou, rostliny ošetřené CKX inhibitory mají první listy žloutnoucí a druhé listy zelené. Analýza celkového obsahu chlorofylu v celých rostlinách ukázala, že neošetřené rostliny stresované salinitou mají v průměru o 27 % méně chlorofylu než rostliny stresované, ale ošetřené látkami **64** nebo **66**. Tato data jasně ukazují, že CKX inhibitory významně oddalují stresem indukovanou senescenci pšeničných rostlin. Tento *in vivo* experiment je důkazem toho, že CKX inhibitory prodlužují fotosyntetickou životaschopnost rostlin pšenice, které byly vystaveny stresu životního prostředí.

Příklad 29. Přípravky

Aktivní složkou v přípravcích může být kterákoliv sloučenina obecného vzorce (I) nebo (Ia).

<u>A1. Emulgovatelné koncentráty</u>	a)	b)	c)	d)
Aktivní složka	5%	10%	25%	50%
dodecylbenzensulfonan vápenatý	6%	8%	6%	8%
polyoxyetylovaný ricinový olej (polyglykol ether ricinového oleje)	4%	-	4%	4%
(36 mol ethylen oxid)				
oktylfenol polyglykol ether (7-8 mol ethylen oxid)	-	2 %	-	2 %
cyklohexanon	-	-	10 %	20 %
směs aromatických uhlovodíků C ₉ -C ₁₂	83 %	82 %	53 %	18 %

Emulze o vyžadované finální koncentraci mohou být získány z takového koncentrátu zředěním vodou.

55

	<u>A2. Roztoky</u>	a)	b)	c)	d)
	Aktivní složka	5 %	10 %	50%	90%
5	1-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-propan	-	20 %	20%	-
	polyethylenglykol MW 400	20%	10 %	-	-
	N-methyl-2-pyrrolidon	-	-	30%	10%
	směs aromatických uhlovodíků C ₉ -C ₁₂	75 %	60 %	-	-
10	Roztoky jsou vhodné k aplikaci ve formě mikrokapeček.				
	<u>A3. Smáčivé prášky</u>	a)	b)	c)	d)
	Aktivní složka	5 %	25 %	50 %	80 %
15	ligninsulfonan sodný	4 %	-	3 %	-
	laurylsulfát sodný	2 %	3 %	-	4 %
	diisobutylnaftalensulfonát sodný	-	6 %	5 %	6 %
	oktylfenol polyglykol ether (7-8 mol ethylen oxid)	-	1 %	2 %	-
20	vysoce disperzní kyselina křemičitá	1 %	3 %	5 %	10 %
	kaolin	87 %	61 %	37 %	-
	Aktivní složka je důkladně promíšena s pomocnými látkami a směs je důkladně rozemleta ve vhodném mlýnu. Suspenzi libovolné koncentrace je možné získat smísením vzniklého prachu s vodou.				
25					
	<u>A4. Potahované granule</u>	a)	b)	c)	
	Aktivní složka	0.1 %	5%	15%	
	vysoce disperzní kyselina křemičitá	0.9 %	2 %	2 %	
30	anorganický nosič (0,1 -1 mm)	99.0 %	93 %	83 %	
	např. CaCO ₃ nebo SiO ₂				
	Aktivní složka je rozpuštěna v methylenchloridu a nasprejována na nosič. Rozpouštědlo je odpařeno ve vakuu.				
35					
	<u>A5. Potahované granule</u>	a)	b)	c)	
	Aktivní složka	0.1 %	5 %	15 %	
40	polyethylenglykol MW 200	1.0 %	2 %	3 %	
	vysoce disperzní kyselina křemičitá	0.9 %	1 %	2 %	
	anorganický nosič (AE 0,1 -1 mm)	98.0 %	92 %	80 %	
	např. CaCO ₃ nebo SiO ₂				
45	Jemně rozemletá aktivní složka je v mixéru stejnoměrně nanášena na nosič zvlhčený polyethylenglykolem. Takto jsou získány neprašné granule.				
	<u>A6. Extrudované granule</u>	a)	b)	c)	d)
50	Aktivní složka	0.1 %	3 %	5 %	15 %
	ligninsulfonan sodný	1.5 %	2 %	3 %	4 %
	karboxymethylcelulosa	1.4 %	2 %	2 %	2 %
	kaolin	97.0 %	93 %	90 %	79 %

Aktivní složka je smíšena a rozemleta s pomocnými látkami a složka je zvlhčena vodou. Směs je extrudována a usušena v proudu vzduchu.

<u>A7. Prachy</u>	a)	b)	c)
5			
Aktivní složka	0.1 %	1 %	5 %
talek	39.9 %	49 %	35 %
kaolin	60.0 %	50 %	60 %
Prachy k přímému použití jsou získány rozemletím aktivní složky s nosičem ve vhodném mlýnu.			

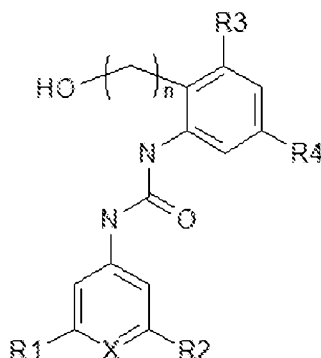
<u>A8. Suspenzní koncentrát</u>	a)	b)	c)	d)
10				
Aktivní složka	3%	10%	25%	50%
ethylen glykol	5 %	5 %	5 %	5%
15				
nonylfenol polyglykol ether (15 mol ethylen oxid)	-	1 %	2 %	-
lignosulfonát sodný	3 %	3 %	4 %	5 %
karboxymethylcelulosa	1 %	1 %	1 %	1%
37 % vodný roztok formaldehydu	0.2 %	0.2 %	0.2 %	0.2%
20				
emulze silikonového oleje	0.8 %	0.8 %	0.8 %	0.8%
voda	86 %	78 %	64 %	38%

Jemně rozemletá aktivní složka je smíchána s pomocnými látkami. Vzniklý suspenzní koncentrát umožňuje přípravu suspenze o požadované koncentraci zředěním vodou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I),

5



(I)

kde

10

n je 1 nebo 2

X je dusík (N) nebo uhlík (C);

15

R1 je vodík, halogen, methoxy skupina, trifluoromethoxy skupina, methylsulfanylová skupina nebo trifluoromethylsulfanylová skupina;

20

R2 je vodík, halogen, amino skupina, (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl, nebo (C1 až C5)alkylamino skupina, přičemž (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl nebo (C1 až C5)alkylamino skupina je popřípadě substituovaná hydroxy a/ nebo amino skupinou;

R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík nebo halogen;

přičemž platí, že když X je dusík, potom R2 je vodík nebo halogen;

25

a přičemž z rozsahu derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) jsou vyloučeny 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-methoxy-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

30

2. Deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny podle nároku 1, kde R1 je vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, methoxy skupiny, trifluoromethoxy skupiny, methylsulfanylové skupiny a trifluoromethylsulfanylové skupiny.

35

3. Deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny podle nároku 1 nebo 2, kde R2 je vybraný ze skupiny sestávající z vodíku, fluoru, chloru, bromu, amino skupiny, 2-aminoethylamino skupiny a 2-hydroxyethylamino skupiny.

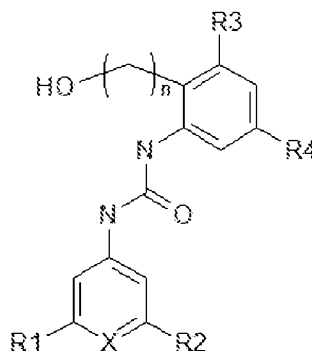
40

4. Deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny podle nároku 1, 2 nebo 3, kde R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík, fluor, chlor nebo brom.

5. Deriváty 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny podle kteréhokoliv z předchozích nároků 1 až 4, vybrané ze skupiny sestávající z: 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-

methoxy-pyridin-4-yl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-urea, 1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(5-chloro-2-hydroxymethyl-fenyl)-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-trifluoromethoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3-bromo-5-chloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-(2-hydroxymethyl-fenyl)-urea, 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-3-(3-trifluoromethoxy-fenyl)-urea, 1-(3-chloro-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3-bromo-5-methoxy-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea, 1-(3,5-dichloro-fenyl)-3-[2-(2-hydroxy-ethyl)-fenyl]-urea.

6. Použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia)



15

(Ia)

kde

20 n je 1 nebo 2;

X je dusík (N) nebo uhlík (C);

25 R1 je vodík, halogen, methoxy skupina, trifluoromethoxy skupina, methylsulfanylová skupina nebo trifluoromethylsulfanylová skupina;

30 R2 je vodík, halogen, amino skupina, (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl, nebo (C1 až C5)alkylamino skupina, přičemž (C1 až C5)alkyl, (C2 až C5)alkenyl, (C2 až C5)alkynyl a (C1 až C5)alkylamino skupina je popřípadě substituovaná hydroxy a/ nebo amino skupinou;

R3 a R4 jsou nezávisle na sobě vodík nebo halogen;

přičemž platí, že když X je dusík, potom R2 je vodík nebo halogen;

35 v zemědělství, s výhodou jako inhibitorů cytokinin oxidasy při produkci užitkových rostlin.

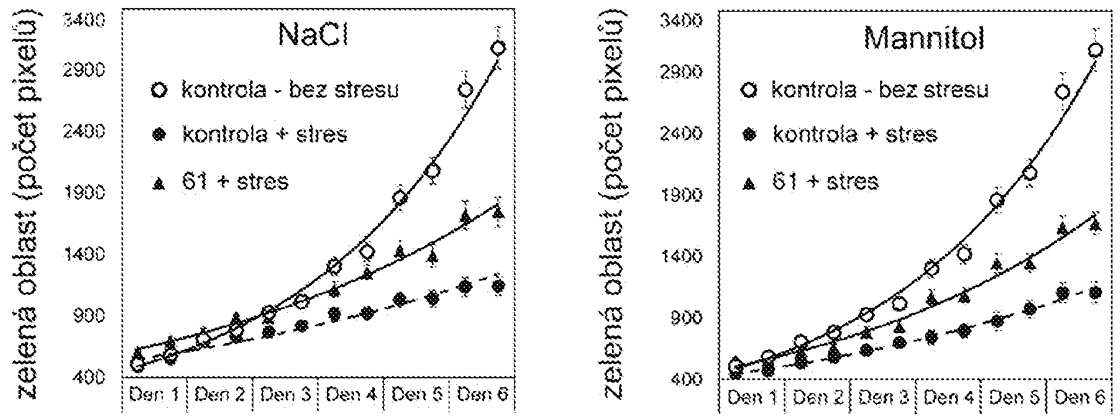
7. Použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia) pro inhibici stresu v celých rostlinách, v rostlinných orgánech, pletivech a/nebo buňkách.

40 8. Použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia) pro stimulaci klíčení semen, růstu semenáčků a růstu a vývoje rostlin.

9. Použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia) v přípravcích určených pro klonování rostlinných buněk, pletiv, orgánů a rostlin.

10. Použití derivátů 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (Ia) pro inhibici senescence a degradace chlorofylu a chloroplastů.
- 5 11. Přípravek pro ošetření rostlin, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jeden derivát 1-[2-(hydroxy-alkyl)-fenyl]-3-yl-močoviny obecného vzorce (I) nebo (Ia) nebo jeho sůl s alkalickým kovem, amoniakem či aminem ve formě racemátu nebo opticky aktivního isomeru, nebo jeho adiční soli s kyselinou; a alespoň jednu pomocnou látku, vybranou ze skupiny zahrnující rozpouštědla, pevné nosiče, povrchově aktivní látky, emulgátory, dispergační látky, zvlhčovačla, 10 smáčedla, stabilizátory, odpěňovače, konzervační přípravky, viskozitní činidla, pojiva, lepidla, a hnojiva.

1 výkres



Obr. 1