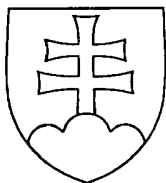


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 25.07.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 8/197819
(32) Dátum priority: 26.07.96
(33) Krajina priority: JP
(40) Dátum zverejnenia: 12.07.99
(86) Číslo PCT: PCT/JP97/02583, 25.07.97

(21) Číslo dokumentu:

75-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

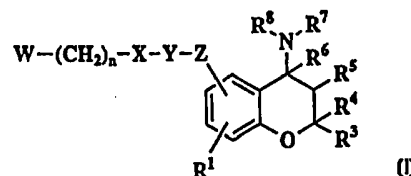
C 07D 311/70,
C 07D 311/68,
C 07D 405/12,
C 07D 407/12,
A 61K 31/35

(71) Prihlasovateľ: Nissan Chemical Industries, Ltd., Chiyoda-ku, Tokyo, JP;

(72) Pôvodca vynálezu: Tanikawa Keizo, Funabashi-shi, Chiba, JP;
Ohrai Kazuhiko, Funabashi-shi, Chiba, JP;
Sato Ma-sayuki, Funabashi-shi, Chiba, JP;
Yamashita Toru, Minamisaitamagun, Saitama, JP;
Yanagihara Kazufumi, Funabashi-shi, Chiba, JP;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Derivát chrománu a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Derivát chrómanu všeobecného vzorca (I), kde význam jednotlivých substituentov je uvedený v opisnej časti a jeho soli, je vhodný na výrobu farmaceutických prostriedkov a ošetrovanie srdcovej slabosti.



Derivát chrománu a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka chrománových derivátov majúcich bradykardiálnu účinnosť, ktoré sú vhodné na ošetrovanie srdcovej nedostatočnosti cicavcov vrátane ľudí a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

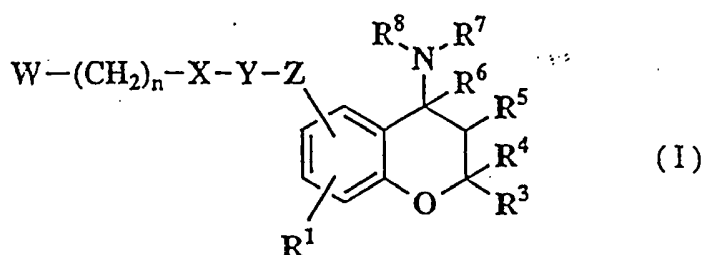
Japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 51-1477, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57785, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57786 a európsky patentový spis číslo EP-A 15743 sa týkajú derivátov benzo-pyránu, ktoré sú vhodné na ošetrovanie vysokého krvného tlaku. V japonskej vyloženej prihláške vynálezu číslo Hei 5-1059 sa opisujú deriváty benzopyránu, ktoré sú vhodné na ošetrovanie peptického vredu. Z literatúry však nie je známa možnosť použitia derivátov benzopyránu na ošetrovanie patologickej nedostatočnosti srdca.

Nedostatočnosť srdca je stav nedostatočnej funkcie srdca, čo je ochorenie založené na potlačení kontrakcie srdcových svalov. Na ošetrovanie tohto stavu sa klinicky používajú liečivá posilňujúce kontrakcie srdcového svalu. Problémom týchto liečiv je však, že sa energia srdcového svalu nadbytočne spotrebováva vzrastom srdcovej rýchlosti na základe zvýšenia srdcovej frekvencie a sú teda problémy, ktoré je nutné riešiť s ohľadom na účinky k zlepšeniu zotavovania pri dlhodobom podaní týchto liečiv. Je preto žiadúce vyvinúť účinnú látku, ktorá by znižovala spotrebu energie srdcového svalu znížením srdcovej frekvencie.

Výsledkom intenzívnej štúdie chrománových derivátov je objavenie zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá má silné bradykardiálne pôsobenie a je užitočná ako liečivo na ošetrovanie nedostatočnosti srdca.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát chrománu všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou sa 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, fenylovou skupinou, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je alkoxy skupina substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou sa 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou,

alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je cykloalkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyanamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, pričom táto alkylaminoskupina a dialkylaminoskupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylmočovinovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkyltiomočovinovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylsulfonylaminoskupinu, arylalkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6

atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonyloxyskupinu, arylalkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylmočovinoskupinu, arylalkylmočovinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryltiomočovinoskupinu, arylalkyltiomočovinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylalkylaminoskupina, diarylalkylaminoskupina, aryl karbonylaminoskupina, arylalkylkarbonylaminoskupina, arylsulfonylaminoskupina, arylalkylsulfonylaminoskupina, arylalkylaminokarbonylová skupina, diarylalkylaminokarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, arylkarbonyloxyskupina, arylalkylkarbonyloxyskupina, arylmočovinoskupina, arylalkylmočovinoskupina, aryltiomočovinoskupina a arylalkyltiomočovinoskupina, kde alkylový podiel má vždy 1 až 6 atómov uhlíka, sú prípadne substituované skupinou symbolu R^{19}

R^2 atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{19} atóm halogénu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je skupina symbolu R^{19} substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo R^3 a R^4 vytvárajú spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka,

R^5 hydroxylovú skupinu alebo alkylkarbonyloxyskupinu alebo vytvára väzbu spolu so skupinou symbolu R^6 ,

R^6 atóm vodíka, alebo vytvára väzbu spolu so skupinou symbolu R^5 ,

R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^{19} , ďalej znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo znamená skupinu všeobecného vzorca $C(=Y^1)Z^1R^{10}$ alebo $C(=Y^1)R^{10}$, kde znamená Y^1 atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^{11} , kde znamená R^{11} atóm vodíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, Z^1 atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^{13} , kde má R^{13} rovnaký význam ako R^{10} a R^{10} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^{19} , ďalej znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená

l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5,

X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca

$(CH_2)_q Z^1 C(=Y^1)$ alebo $(CH_2)_q C(=Y^1)$

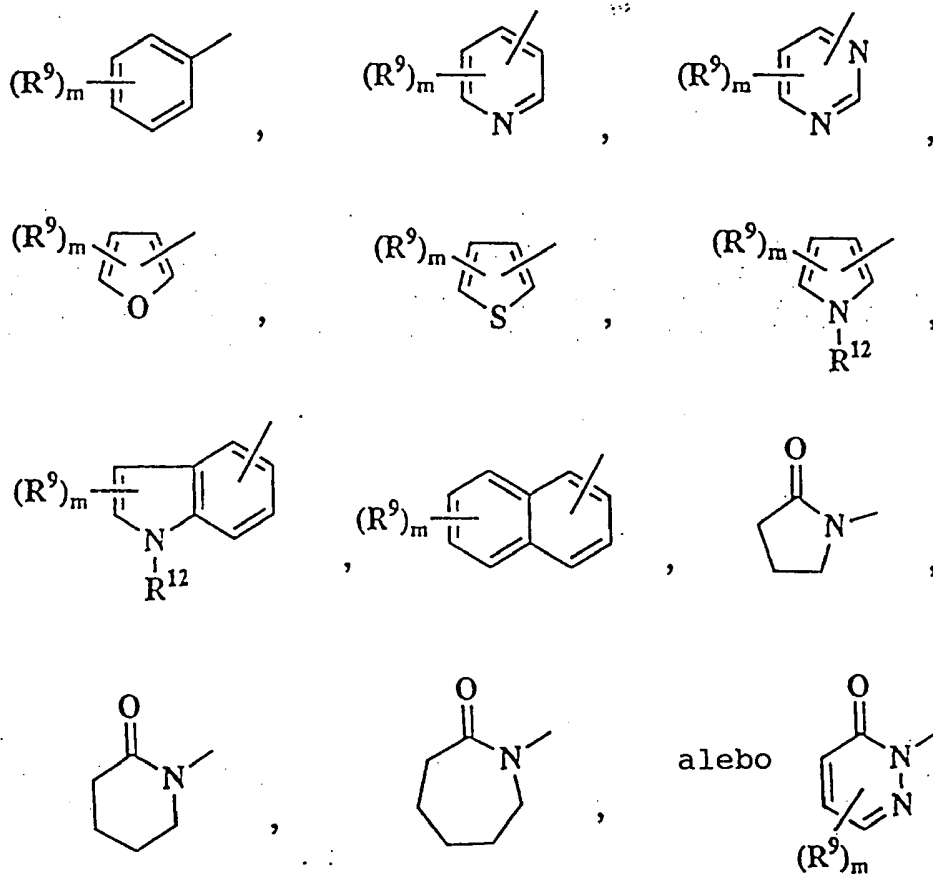
kde znamená q 2, 3 alebo 4 a Z^1 a Y^1 majú hore uvedený význam, alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} ,

n 0 alebo celé číslo 1 až 4,

x skupinu $C=O$, CH_2 , SO_2 alebo NR^{16} , kde R^{16} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} ,

- Y skupinu NR^{17} , kde R^{17} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} , v prípade, keď X znamená skupinu $\text{C}=\text{O}$, CH_2 , SO_2 a skupinu $\text{C}=\text{O}$, keď X znamená skupinu NR^{16} ,
- Z chýba alebo znamená skupinu CH_2 alebo skupinu NR^{18} , kde R^{18} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} ,
- W skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo

znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú atómom halogénu, alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitro skupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, formamidovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, karboxylovú skupinu alebo arylkarbonylovou skupinu,

m celé číslo 1 až 3 a

R^{12} alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

a jeho soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu silne znižujú rýchlosť srdca a sú užitočné pri zlepšovaní srdcovej funkcie a môžu sa preto používať ako liečivá na ošetrovanie nedostatočnosti srdca.

Jednotlivé skupiny a významy vo všeobecnom vzorci I sú teraz bližšie objasnené:

Symbol "n" znamená normálny, symbol "i" znamená izo, symbol "s" znamená sekundárny, symbol "t" znamená terciárny, symbol "c" znamená cyklo, symbol "o" znamená orto, symbol "m" znamená meta, symbol "p" znamená para.

Atómom halogénu sa rozumie atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. S výhodou je ním rozumie atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne skupina metylová, etylová, n-propylová, i-propylová, n-butylová, i-butylová, s-butylová a t-butylová, 1-pentylová, 2-pentylová, 3-pentylová, i-pentylová, neopentylová, 2,2-dimetylpropylová, 1-hexylová, 2-hexylová, 3-hexylová, 1-metyl-n-pentylová, 1,1,2-trimetyl-n-propylová, 1,2,2-trimetyl-n-propylová, 3,3-dimetyl-n-butylová, trifluórmetylová, trifluóretylová, pentafluóretylová, kyanometylová a hydroxymetylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina metylová, etylová, n-propylová, i-propylová a n-butylová skupina.

Alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne metoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, etoxyskupina, n-propoxyskupina, i-propoxyskupina, n-butoxyskupina, i-butoxyskupina, s-butoxyskupina, t-butoxyskupina, 1-pentyloxyskupina, 2-pentyloxyskupina, 3-pentyloxyskupina, i-pentyloxyskupina, neopentyloxyskupina, 2,2-dimetylpropoxyskupina, 1-hexyloxyskupina, 2-hexyloxyskupina, 3-hexyloxyskupina, 1-metyl-n-pentyl-oxyskupina, 1,1,2-trimetyl-n-propoxyskupina, 1,2,2-trimetyl-n-propoxyskupina, 3,3-dimetyl-n-butoxyskupina. Ako výhodné sa uvádzajú metoxyskupina, etoxyskupina, n-propoxyskupina a i-propoxyskupina.

Arylovou skupinou sa rozumie príkladne skupina fenylová, bifenylylová, naftylová, antrylová a fenantrylová skupina.

Ako výhodné sa uvádzajú skupina fenylová, bifenylylová a naftylová skupina.

Cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová a cyklooktylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina cyklopropylová, cyklobutylová a cyklohexylová skupina.

Alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne metylaminoskupina, etylaminoskupina, n-propylaminoskupina, i-propylaminoskupina, c-propylaminoskupina, n-butylaminoskupina, i-butylaminoskupina, s-butylaminoskupina, t-butylaminoskupina, c-butylaminoskupina, 1-pentylaminoskupina, 2-pentylaminoskupina, 3-pentylaminoskupina, i-pentylaminoskupina, neopentylaminoskupina, t-pentylaminoskupina, c-pentylaminoskupina, 1-hexylaminoskupina, 2-hexylaminoskupina, 3-hexylaminoskupina, c-hexylaminoskupina, 1-metyl-n-pentylaminoskupina, 1,1,2-trimetyl-n-propylaminoskupina, 1,2,2-trimetyl-n-propylaminoskupina, 3,3-dimetyl-n-butylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú metylaminoskupina, etylaminoskupina, n-propylaminoskupina, i-propylaminoskupina a n-butylaminoskupina.

Dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele sa rozumie príkladne dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, di-n-propylaminoskupina, di-i-propylaminoskupina, di-c-propylaminoskupina, di-n-butylaminoskupina, di-i-butylaminoskupina, di-s-butylaminoskupina, di-t-butylaminoskupina, di-c-butylaminoskupina, di-1-pentylaminoskupina, di-2-pentylaminoskupina, di-3-pentylaminoskupina, di-i-pentylaminoskupina, di-neopentylaminoskupina, di-t-pentylaminoskupina, di-c-pentylaminoskupina, di-1-hexylaminoskupina, di-2-hexylaminoskupina, di-3-hexylaminoskupina, di-c-hexylaminoskupina, di-(1-metyl-n-pentyl)aminoskupina, di-(1,1,2-trimetyl-n-propyl)aminoskupina, di-

(1,2,2-trimetyl-n-propyl)aminoskupina, di-(3,3-di-metyl-n-butyl)aminoskupina, metyl(etyl)aminoskupina, metyl-(n-propyl)aminoskupina, metyl(i-propyl)aminoskupina, metyl-(c-propyl)aminoskupina, metyl(n-butyl)aminoskupina, metyl(i-butyl)aminoskupina, metyl(s-butyl)aminoskupina, metyl-(t-butyl)aminoskupina, metyl(c-butyl)aminoskupina, etyl(n-propyl)aminoskupina, etyl(i-propyl)aminoskupina, etyl(c-propyl)aminoskupina, etyl(n-butyl)aminoskupina, etyl(i-butyl)aminoskupina, etyl(s-butyl)aminoskupina, etyl(t-butyl)aminoskupina, etyl(c-butyl)aminoskupina, n-propyl-(i-propyl)aminoskupina, n-propyl(c-propyl)aminoskupina, n-propyl(n-butyl)aminoskupina, n-propyl(i-butyl)aminoskupina, n-propyl(s-butyl)aminoskupina, n-propyl(t-butyl)aminoskupina, n-propyl(c-butyl)aminoskupina, i-propyl(c-propyl)aminoskupina, i-propyl(n-butyl)aminoskupina, i-propyl(i-butyl)aminoskupina, i-propyl(s-butyl)aminoskupina, i-propyl(t-butyl)aminoskupina, i-propyl(c-butyl)aminoskupina, c-propyl(n-butyl)aminoskupina, c-propyl(i-butyl)aminoskupina, c-propyl(s-butyl)aminoskupina, c-propyl(t-butyl)aminoskupina, c-propyl(c-butyl)aminoskupina, n-butyl(i-butyl)aminoskupina, n-butyl(s-butyl)aminoskupina, n-butyl(t-butyl)aminoskupina, n-butyl(c-butyl)aminoskupina, i-butyl(s-butyl)aminoskupina, i-butyl(t-butyl)aminoskupina, i-butyl(c-butyl)aminoskupina, s-butyl(t-butyl)aminoskupina, s-butyl(c-butyl)aminoskupina, t-butyl(c-butyl)aminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú di-metylaminoskupina, dietylaminoskupina, di-n-propylaminoskupina, di-i-propylaminoskupina a di-n-butylaminoskupina.

Arylalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne benzylaminoskupina, o-metylbenzylaminoskupina, m-metylbenzylaminoskupina, p-metylbenzylaminoskupina, o-chlórbenzylaminoskupina, m-chlórbenzylaminoskupina, p-chlórbenzylaminoskupina, o-fluórbenzylaminoskupina, m-fluórbenzylaminoskupina, p-fluórbenzylaminoskupina, o-metoxibenzyaminoskupina, m-metoxibenzyaminoskupina, p-metoxy-

benzylaminoskupina, p-nitrobenzylaminoskupina, p-kyánbenzylaminoskupina, fenetylaminoskupina, o-metylfenetylaminoskupina, m-metylfenetylaminoskupina, p-metylfenetylaminoskupina, o-chlórfenetylaminoskupina, m-chlórfenetylaminoskupina, p-chlórfenetylaminoskupina, o-fluórfenetylaminoskupina, m-fluórfenetylaminoskupina, p-fluórfenetylaminoskupina, o-metoxifenetylaminoskupina, m-metoxifenetylaminoskupina, p-metoxifenetylaminoskupina, nitrofenetylaminoskupina, kyanofenetylaminoskupina, fenylpropylaminoskupina, fenylbutylaminoskupina, fenylpentylaminoskupina, fenylhexylaminoskupina, naftylaminoskupina, bifenylylaminoskupina, antrylaminoskupina a fenantrylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú benzylaminoskupina, p-metylbenzylaminoskupina, fenetylaminoskupina, p-metoxifenetylaminoskupina a fenylpropylaminoskupina.

Alkylkarbonylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkyllovom podiele sa rozumie príkladne metylkarbonylaminoskupina, etylkarbonylaminoskupina, n-propylkarbonylaminoskupina, i-propylkarbonylaminoskupina, n-butylkarbonylaminoskupina, i-butylkarbonylaminoskupina, s-butylkarbonylaminoskupina, t-butylkarbonylaminoskupina, 1-pentylkarbonylaminoskupina, 2-pentylkarbonylaminoskupina, 3-pentylkarbonylaminoskupina, i-pentylkarbonylaminoskupina, neopentylkarbonylaminoskupina, t-pentylkarbonylaminoskupina, 1-hexylkarbonylaminoskupina, 2-hexylkarbonylaminoskupina, 3-hexylkarbonylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú metylkarbonylaminoskupina, etylkarbonylaminoskupina, n-propylkarbonylaminoskupina, i-propylkarbonylaminoskupina a n-butylkarbonylaminoskupina.

Arylkarbonylaminoskupinou sa rozumie príkladne benzoylaminoskupina, 1-naftylkarbonylaminoskupina, 2-naftylkarbonylaminoskupina, o-metylbenzoylaminoskupina, m-metylbenzoylaminoskupina, p-metylbenzoylaminoskupina, o-chlórbenzoylaminoskupina, m-chlórbenzoylaminoskupina, p-chlórbenzoylaminoskupina, o-fluórbenzoylaminoskupina, m-fluórbenzoylaminoskupina, p-fluór-

benzoylaminoskupina, o-metoxybenzoylaminoskupina, m-metoxybenzoylaminoskupina, p-metoxybenzoylaminoskupina, p-nitrobenzoylaminoskupina, p-kyánbenzoylaminoskupina, p-fenylbenzoylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú benzoylaminoskupina a p-fluórbenzoylaminoskupina.

Arylalkylkarbonylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne fenylacetylaminoskupina, o-metylfenylacetylaminoskupina, m-metylfenylacetylaminoskupina, p-metylfenylacetylaminoskupina, o-chlórfenylacetylaminoskupina, m-chlórfenylacetylaminoskupina, p-chlórfenylacetylaminoskupina, o-fluórfenylacetylaminoskupina, m-fluórfenylacetylaminoskupina, p-fluórfenylacetylaminoskupina, o-metoxyfenylacetylaminoskupina, m-metoxyfenylacetylaminoskupina, p-metoxyfenylacetylaminoskupina, p-nitrofenylacetylaminoskupina, p-kyanofenylacetylaminoskupina, 2-fenyletylkarbonylaminoskupina, 3-fenyletylkarbonylaminoskupina, 4-fenylbutylkarbonylaminoskupina, 5-fenylpentylkarbonylaminoskupina a 6-fenylhexylkarbonylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú fenylacetylaminoskupina a 2-fenyletylkarbonylaminoskupina.

Alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne metylsulfonylaminoskupina, etylsulfonylaminoskupina, n-propylsulfonylaminoskupina, i-propylsulfonylaminoskupina, n-butylsulfonylaminoskupina, i-butylsulfonylaminoskupina, s-butylsulfonylaminoskupina, t-butylsulfonylaminoskupina, 1-pentylsulfonylaminoskupina, 2-pentylsulfonylaminoskupina, 3-pentylsulfonylaminoskupina, i-pentylsulfonylaminoskupina, neopentylsulfonylaminoskupina, t-pentylsulfonylaminoskupina, 1-hexylsulfonylaminoskupina, 2-hexylsulfonylaminoskupina, 3-hexylsulfonylaminoskupina. Ako výhodné sa uvádzajú metylsulfonylaminoskupina, etylsulfonylaminoskupina, n-propylsulfonylaminoskupina i-propylsulfonylaminoskupina a n-butylsulfonylaminoskupina.

Arylsulfonylaminoskupinou sa rozumie príkladne benzén-sulfonylaminoskupina a p-toluénsulfonylaminoskupina.

Alkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne skupina metylaminokarbonylová, etylaminokarbonylová, n-propylaminokarbonylová, i-propylaminokarbonylová, n-butylaminokarbonylová, i-butylaminokarbonylová, s-butylaminokarbonylová, t-butylaminokarbonylová, 1-pentylaminokarbonylová, 2-pentylaminokarbonylová, 3-pentylaminokarbonylová, i-pentylaminokarbonylová, neopentylaminokarbonylová, t-pentylaminokarbonylová, 1-hexylaminokarbonylová, 2-hexylaminokarbonylová a 3-hexylaminokarbonylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina metylaminokarbonylová, etylaminokarbonylová, n-propylaminokarbonylová, i-propylaminokarbonylová a n-butylaminokarbonylová skupina.

Dialkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumie príkladne skupina dimethylaminokarbonylová, dietylamínokarbonylová, di-n-propylaminokarbonylová, di-i-propylaminokarbonylová, di-c-propylaminokarbonylová, di-n-butylaminokarbonylová, di-i-butylaminokarbonylová, di-s-butylaminokarbonylová, di-t-butylaminokarbonylová, di-c-butylaminokarbonylová, di-1-pentylaminokarbonylová, di-2-pentylaminokarbonylová, di-3-pentylaminokarbonylová, di-i-pentylaminokarbonylová, di-neopentylaminokarbonylová, di-t-pentylaminokarbonylová, di-c-pentylaminokarbonylová, di-1-hexylaminokarbonylová, di-2-hexylaminokarbonylová a di-3-hexylaminokarbonylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina dimethylaminokarbonylová, dietylamínokarbonylová, di-n-propylaminokarbonylová, di-i-propylaminokarbonylová, di-c-propylaminokarbonylová a di-n-butylaminokarbonylová skupina.

Arylalkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina benzylaminokarbonylová, o-metylbenzylaminokarbonylová, m-metyl-

benzylaminokarbonylová, p-metylbenzylaminokarbonylová, o-chlórbenzylaminokarbonylová, m-chlórbenzylaminokarbonylová, p-chlórbenzylaminokarbonylová, o-fluórbenzylaminokarbonylová, m-fluórbenzylaminokarbonylová, p-fluórbenzylaminokarbonylová, o-metoxibenzyaminokarbonylová, m-metoxibenzyaminokarbonylová, p-metoxibenzyaminokarbonylová, p-nitroxybenzyaminokarbonylová, p-kyanobenzyaminokarbonylová, fenetylaminokarbonylová, p-metylfenetylaminokarbonylová, p-chlórfenetylaminokarbonylová, p-kyanofenetylaminokarbonylová, 3-fenylpropylaminokarbonylová, 4-fenylbutylaminokarbonylová, 5-fenylpentylaminokarbonylová a 6-fenylhexylaminokarbonylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina benzylaminokarbonylová, p-metylbenzylaminokarbonylová, p-chlórbenzylaminokarbonylová, p-fluórbenzylaminokarbonylová a fenetylaminokarbonylová skupina.

Alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina metylkarbonylová, etylkarbonylová, n-propylkarbonylová, i-propylkarbonylová, n-butylkarbonylová, i-butylkarbonylová, s-butylkarbonylová a t-butylkarbonylová, 1-pentylkarbonylová, 2-pentylkarbonylová, 3-pentylkarbonylová, i-pentylkarbonylová, neopentylkarbonylová, t-pentylkarbonylová, 1-hexylkarbonylová, 2-hexylkarbonylová, 3-hexylkarbonylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina metylkarbonylová, etylkarbonylová, n-propylkarbonylová, i-propylkarbonylová a n-butylkarbonylová skupina.

Arylkarbonylovou skupinou sa rozumie príkladne skupina benzoylová, p-metylbenzoylová, p-t-butylbenzoylová, p-metoxibenzooylová, p-chlórbenzoylová, p-nitrobenzoylová a p-kyanobenzooylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina benzoylová, p-nitrobenzoylová a p-kyanobenzooylová skupina.

Arylalkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina fenylacetylová, p-metylfenylacetylová, p-t-butylfenylacetylová, p-met-

oxyfenylacetylová, p-chlórfenylacetylová, p-nitrofenylacetylová, p-kyanofenylacetylová, p-fenetylkarbonylová, 3-fenylpropylová, 4-fenylbutylová, 5-fenylpentylová a 6-fenylhexylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú fenylacetylová a fenetylkarbonylová skupina.

Alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, n-propoxykarbonylová, i-propoxykarbonylová, n-butoxykarbonylová, i-butoxykarbonylová, s-butoxykarbonylová a t-butoxykarbonylová, 1-pentyloxykarbonylová, 2-pentyloxykarbonylová, 3-pentyloxykarbonylová, i-pentyloxykarbonylová, neopentyloxykarbonylová, t-pentyloxykarbonylová, 1-hexyloxykarbonylová, 2-hexyloxykarbonylová, 3-hexyloxykarbonylová skupina. Ako výhodné sa uvádzajú skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, n-propoxykarbonylová, i-propoxylkarbonylová, n-butoxykarbonylová, i-butoxykarbonylová, s-butoxykarbonylová a t-butoxykarbonylová skupina.

Aryloxykarbonylovou skupinou sa rozumie príkladne skupina fenoxycarbonylová, o-metylfenoxycarbonylová, p-metylfenoxycarbonylová, p-chlórfenoxycarbonylová, p-fluórfenoxycarbonylová, p-metoxycarbonylová, p-nitrofenoxycarbonylová, p-kyanofenoxycarbonylová, 1-naftoxycarbonylová a 2-naftoxycarbonylová skupina.

Arylalkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina benzyloxykarbonylová, o-metylbenzyloxykarbonylová, p-metylbenzyloxykarbonylová, p-chlórbenzyloxykarbonylová, p-fluórbenzyloxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, p-nitroxybenzyloxykarbonylová, p-kyanobenzyloxykarbonylová, 1-naftyloxymetylkarbonylová, 2-naftyloxymetylkarbonylová a pyridylmetyloxykarbonylová skupina.

Alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina metylkarbonyloxyskupina, etylkarbonyloxyskupina, n-propylkarbonyloxyskupina, i-propylkarbonyloxyskupina, n-butylkarbonyloxyskupina, i-butylkarbonyloxyskupina, s-butylkarbonyloxyskupina, a t-butylkarbonyloxyskupina, 1-pentylkarbonyloxyskupina, 2-pentylkarbonyloxyskupina, 3-pentylkarbonyloxyskupina, i-pentylkarbonyloxyskupina, neopentylkarbonyloxyskupina, t-pentylkarbonyloxyskupina, 1-hexylkarbonyloxyskupina, 2-hexylkarbonyloxyskupina, 3-hexylkarbonyloxyskupina, 1-metyl-n-pentylkarbonyloxyskupina, 1,1,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxyskupina, 1,2,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxyskupina a 3,3-dimetyl-n-butylkarbonyloxyskupina. Ako výhodné sa uvádzajú metylkarbonyloxyskupina, etylkarbonyloxyskupina, n-propylkarbonyloxyskupina, i-propylkarbonyloxyskupina, n-butylkarbonyloxyskupina a t-butylkarbonyloxyskupina.

Arylkarbonyloxyskupinou sa rozumie príkladne benzoyloxyskupina, o-metylbenzoyloxyskupina, p-metylbenzoyloxyskupina, p-chlórbenzoyloxyskupina, p-fluórbenzoyloxyskupina, p-metoxybenzoyloxyskupina, p-nitrobenzoyloxyskupina, p-kyánbenzoyloxyskupina, 1-naftylkarbonyloxyskupina a 2-naftylkarbonyloxyskupina.

Arylalkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne benzylkarbonyloxyskupina, o-metylbenzylkarbonyloxyskupina, p-metylbenzylkarbonyloxyskupina, p-chlórbenzylkarbonyloxyskupina, p-fluórbenzylkarbonyloxyskupina, p-metoxybenzylkarbonyloxyskupina, p-nitrobenzylkarbonyloxyskupina, p-kyanobenzykarbonyloxyskupina, 1-naftyloxymetylkarbonyloxyskupina, 2-naftyloxymetylkarbonyloxyskupina a pyridylmetyloxylkarbonyloxyskupina.

Alkylmočovinovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina metylmočovinová,

etylmočovinová, n-propylmočovinová, i-propylmočovinová, n-butylmočovinová, i-butylmočovinová, s-butylmočovinová, t-butylmočovinová, 1-pentylmočovinová, 2-pentylmočovinová, 3-pentylmočovinová, i-pentylmočovinová, neopentylmočovinová, t-pentylmočovinová, 1-hexylmočovinová, 2-hexylmočovinová, 3-hexylmočovinová, 1-metyl-n-pentylmočovinová, 1,1,2-trimetyl-n-propylmočovinová, 1,2,2-trimetyl-n-propylmočovinová a 3,3-dimetyl-n-butylmočovinová skupina.

Arylmočovinovou skupinou sa rozumie príkladne skupina fenylmočovinová, o-metylfenylmočovinová, p-metylfenylmočovinová, p-chlórfenylmočovinová, p-fluórfenylmočovinová, p-metoxifenylmočovinová, p-nitrofenylmočovinová, p-kyanofenylmočovinová, 1-naftylmočovinová a 2-naftylmočovinová skupina.

Arylalkylmočovinovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina benzylmočovinová, o-metylbenzylmočovinová, p-metylbenzylmočovinová, p-chlórbenzylmočovinová, p-fluórbenzylmočovinová, p-metoxibenzylmočovinová, p-nitrobenzylmočovinová, p-kyanobenzylmočovinová, 1-naftylmetylmočovinová, 2-naftylmetylmočovinová a pyridylmetylmočovinová skupina.

Alkyltiomočovinovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina metyltiomočovinová, etyltiomočovinová, n-propyltiomočovinová, i-propyltiomočovinová, n-butyltiomočovinová, i-butyltiomočovinová, s-butyltiomočovinová, t-butyltiomočovinová, 1-pentyltiomočovinová, 2-pentyltiomočovinová, 3-pentyltiomočovinová, i-pentyltiomočovinová, neopentyltiomočovinová, t-pentyltiomočovinová, 1-hexyltiomočovinová, 2-hexyltiomočovinová, 3-hexyltiomočovinová, 1-metyl-n-pentyltiomočovinová, 1,1,2-trimetyl-n-propyltiomočovinová, 1,2,2-trimetyl-n-propyltiomočovinová a 3,3-dimetyl-n-butyltiomočovinová skupina.

Aryltiomočovinovou skupinou sa rozumie príkladne skupina fenylyltiomočovinová, o-metylfenylyltiomočovinová, p-metyltiofenylmočovinová, p-chlórfenylyltiomočovinová, p-fluórfenylyltiomočovinová, p-metoxifyenylyltiomočovinová, p-nitrofenylyltiomočovinová, p-kyanofenylyltiomočovinová, 1-naftylyltiomočovinová a 2-naftylyltiomočovinová skupina.

Arylalkylyltiomočovinovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele sa rozumie príkladne skupina benzyltiomočovinová, o-metylbenzyltiomočovinová, p-metylbenzyltiomočovinová, p-chlórbenzyltiomočovinová, p-fluórbenzyltiomočovinová, p-metoxybenzyltiomočovinová, p-nitrobenzyltiomočovinová, p-kyanobenzyltiomočovinová, 1-naftylmetylyltiomočovinová, 2-naftylmetylyltiomočovinová a pyridylmetylyltiomočovinová skupina.

Ako výhodné zlúčeniny, ktoré sa môžu používať podľa vynálezu, sa uvádzajú nasledujúce zlúčeniny:

(1)

Chrománové deriváty alebo ich soli všeobecného vzorca I, kde skupina symbolu R^1 je na chrománovom jadre v polohe 7 alebo 8, skupina symbolu Z je na chrománovom jadre v polohe 6 a kombinácia -X-Y-Z- je -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, -C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -SO₂-NH- alebo -NH-C(O)-NH- .

(2)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (1), kde znamená R^3 a R^4 vždy alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxylovou skupinou.

(3)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (2), kde znamená R^5 hydroxylovú skupinu alebo s R^6 vytvára väzbu.

(4)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (1), kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ďalej substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_1X^1(CH_2)_p$ kde znamená 1 a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} .

(5)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (3), kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, dole substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_1X^1(CH_2)_p$ kde znamená 1 a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} .

(6)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (1), kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyánamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až

6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

(7)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (4), kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyánamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele,

alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

(8)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (5), kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyánamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

(9)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (6), kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovú skupinu.

(10)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (7), kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkyl-

sulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovú skupinu.

(11)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (8), kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitro skupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovú skupinu.

(12)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (9), kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

(13)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (10), kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

(14)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (11), kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

(15)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (14), kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ďalej substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, pričom

sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} ,

W znamená skupinu všeobecného vzorca



kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore charakterizovanou, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, formamidovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxyalkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo karboxylovú skupinu.

(16)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (15), kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, amino-

skupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele alebo alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

(17)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (16), kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu alebo R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_1X^1(CH_2)_p$ kde znamená 1 a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú alebo imidazolylovú.

(18)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (17), kde znamená kombinácia -X-Y-Z- skupinu -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, alebo -NH-C(O)-NH- .

(19)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (18), kde znamená R^1 atóm vodíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami

uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

(20)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (19), kde znamená R^1 nitroskupinu alebo kyanoskupinu.

(21)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (20), kde znamená R^7 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka a R^8 atóm vodíka alebo R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú.

(22)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (21), kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, kombinácia -X-Y-Z- skupinu -C(O)-NH- a R^9 atóm vodíka alebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

(23)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (21), kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu a R^9 atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, metylovú skupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo nitroskupinu.

(24)

Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (21), kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 cyklopropylovú skupinu, R^8 atóm vodíka, R^9 atóm vodíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu,

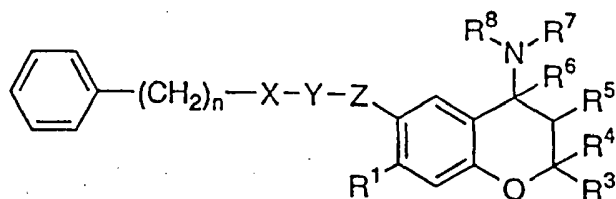
fenylovú skupinu, nitroskupinu, hydroxylovú skupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu alebo acetamidoskupinu a kombinácia -X-Y-Z- znamená skupinu -C(O)-NH-.

(25)

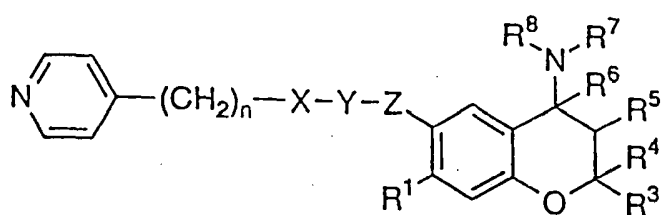
Chrománové deriváty alebo ich soli podľa odseku (21), kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 metylovú alebo izopropylovú skupinu, R^8 atóm vodíka a R^9 atóm vodíka, metoxyskupinu, fenylovú skupinu, nitroskupinu alebo acetamidoskupinu.

Bez zámeru na akékoľvek obmedzenie sú ďalej uvedené príkladné zlúčeniny, ktoré vykazujú účinnosť podľa vynálezu a môžu sa preto použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu. V tabuľkách uvedené symboly majú nasledujúci význam:

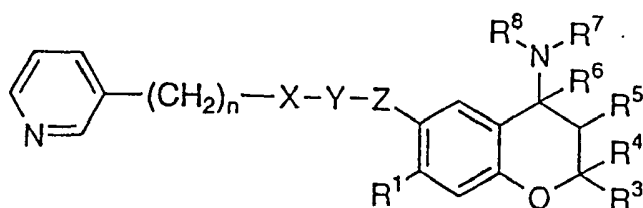
"bond"	väzba
"Me"	metylová skupina
"Et"	etylová skupina
"Pr"	propylová skupina
"Bu"	butylová skupina
"Ac"	acetylová skupina (COCH_3)
"-"	väzba



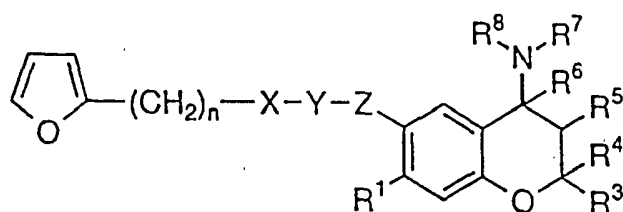
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



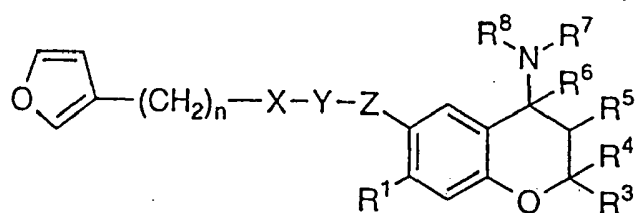
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



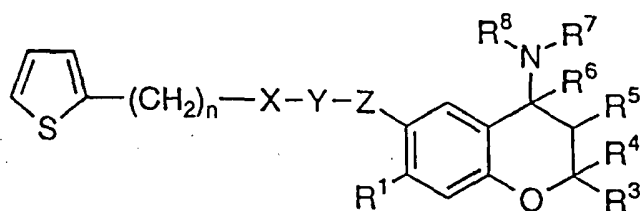
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



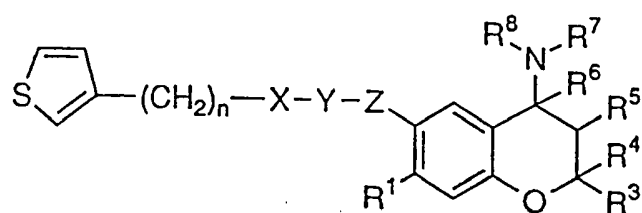
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



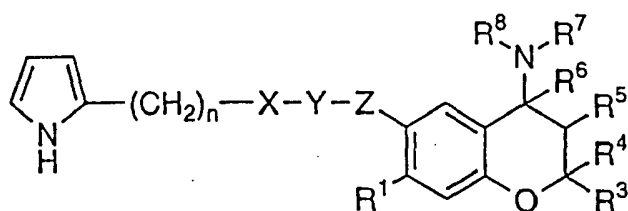
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



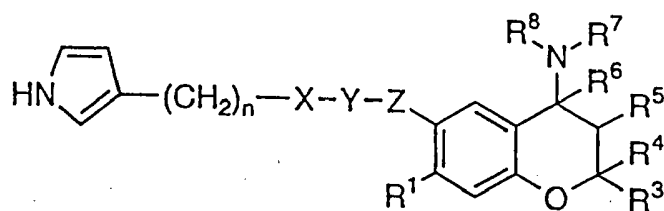
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



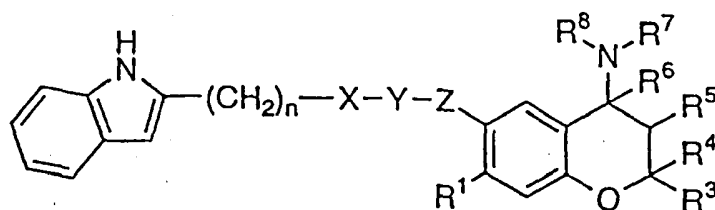
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



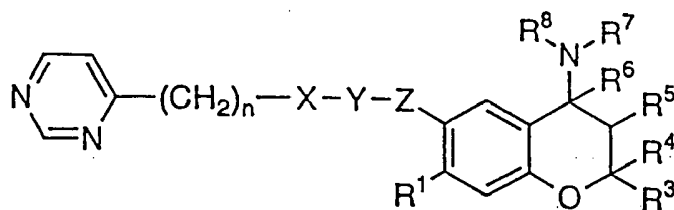
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



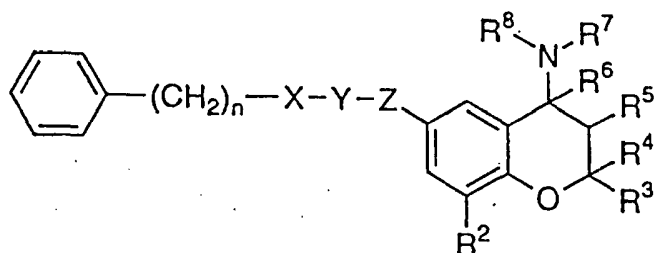
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



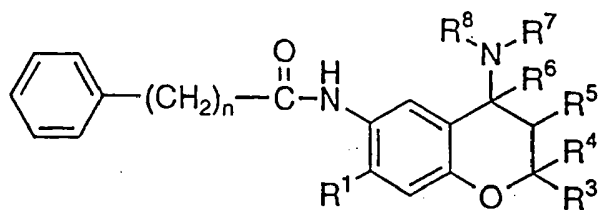
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



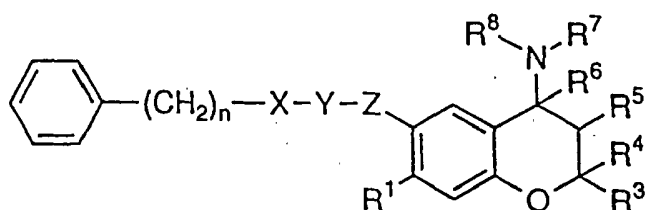
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	bond		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



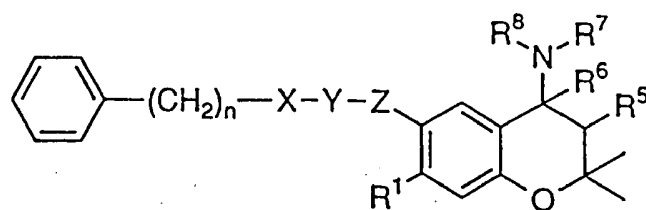
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
Br	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
c-Pr	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	n-Bu	n-Bu	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NHCN	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CONH ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONHMe	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



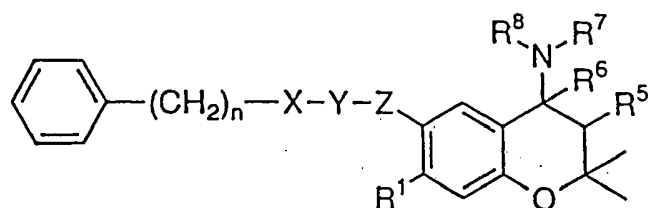
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
NO ₂	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -		1
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
CN	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₃ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₄ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Et	Et	OH	H	c-Pr	H	0
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4
CN	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Bu	n-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	i-Bu	i-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	t-Bu	t-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Pe	n-Pe	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Hex	n-Hex	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1



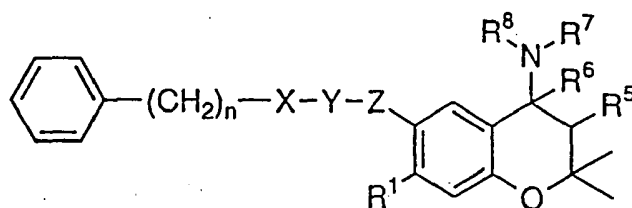
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
Br	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH ₂
Me	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
CF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
C ₂ F ₅	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OH	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CH ₂	NH	CH ₂
NHCN	Me	Me	OH	H	n-Bu	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CH ₂	NH	CH ₂
NHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CH ₂	NH	CH ₂
NMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	SO ₂	NH	-
NHCOMe	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Ac	H	1	SO ₂	NH	-
CONH ₂	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
CONHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
CO ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH



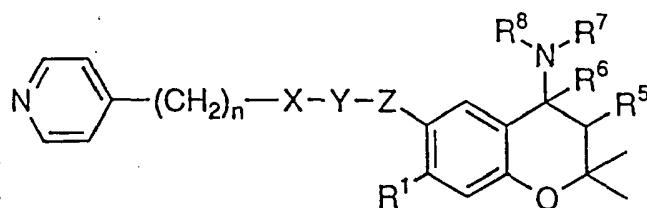
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH ₂
F	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	CH ₂
Br	bond		Me	H	2	CO	NH	CH ₂
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH ₂
CF ₃	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
C ₂ F ₅	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	CH ₂
OMe	OH	H	t-Bu	H	1	CH ₂	NH	-
OCF ₃	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CH ₂	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CH ₂	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	OH	H	c-Pentyl	H	1	CH ₂	NH	-
OH	OH	H	Ac	H	4	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	OH	H	COEt	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NHCHO	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHCN	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NH ₂	bond		COPh	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHMe	bond		-(CH ₂) ₅ -		1	SO ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	SO ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	SO ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	SO ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	SO ₂	NH	-
CONHMe	OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
CONMe ₂	OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
COMe	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ Ph	OH	H	c-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	i-Bu	H	1	NH	CO	NH



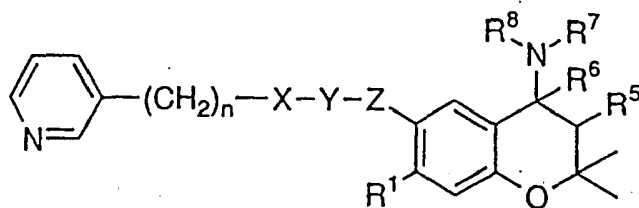
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	0	NH	CO	NH
F	OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
Br	bond		Me	H	2	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	n-Pr	H	4	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	n-Bu	H	4	CO	NH	-
OMe	OH	H	t-Bu	H	0	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	CH=CH ₂	H	2	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CH ₂ CCH	H	2	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	0	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	c-Pentyl	H	4	CO	NH	-
OH	OH	H	Ac	H	3	CO	NH	-
CH ₂ OH	OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
NHCN	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
NH ₂	bond		COPh	H	3	CO	NH	-
NHMe	bond		-(CH ₂) ₅ -		2	CO	NH	-
NMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
NHCOMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		3	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
CONH ₂	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		2	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	Me	H	2	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
COMe	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	i-Bu	H	2	CO	NH	-



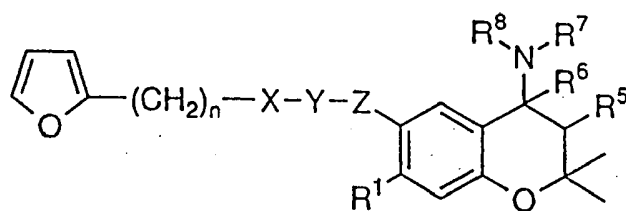
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



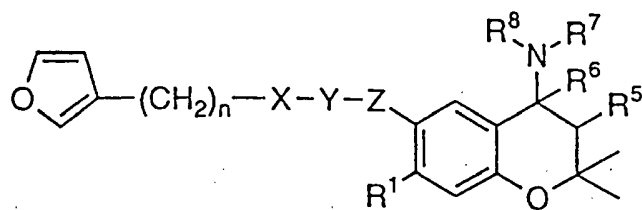
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



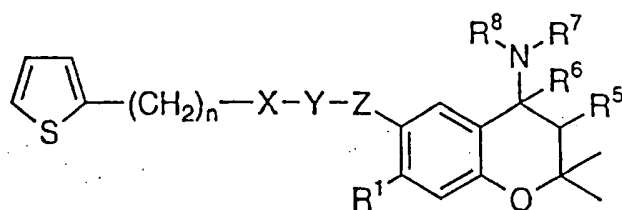
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



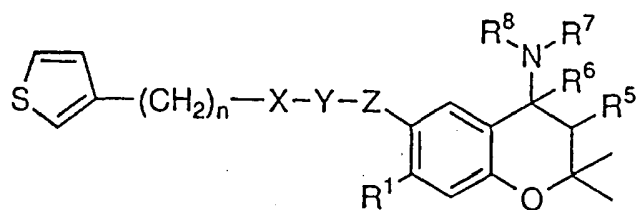
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



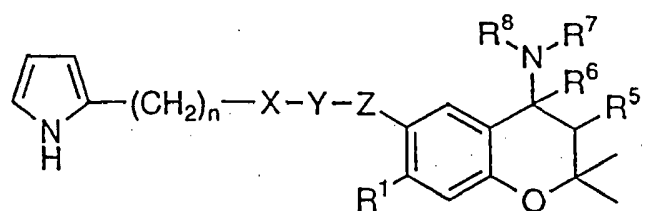
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



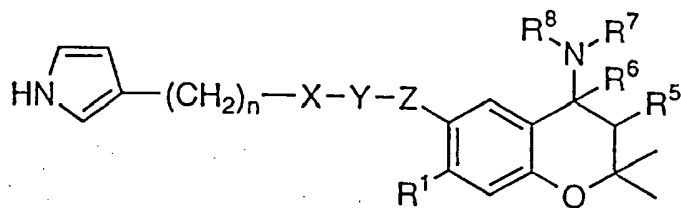
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



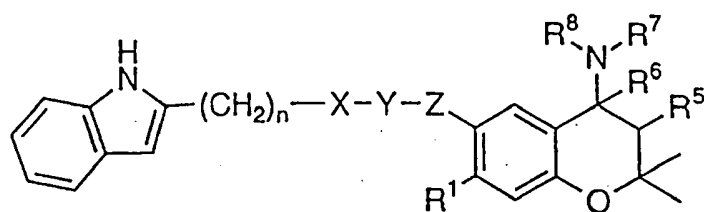
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



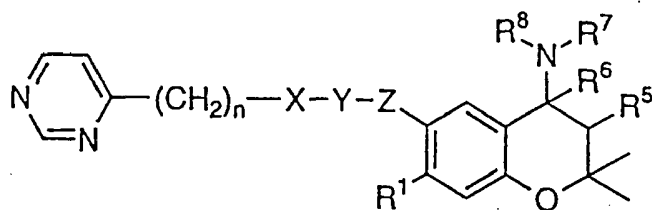
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



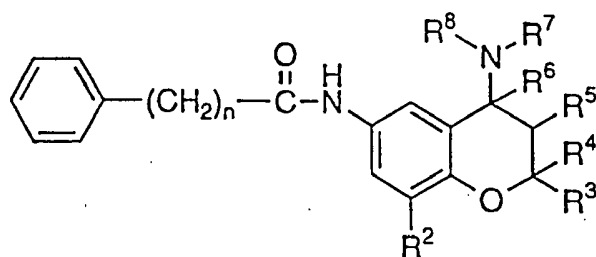
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



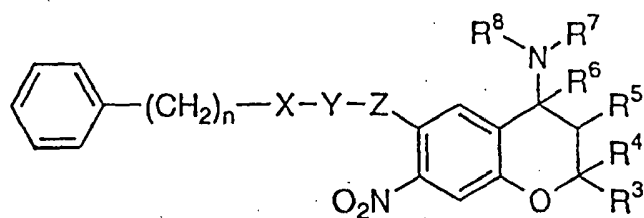
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



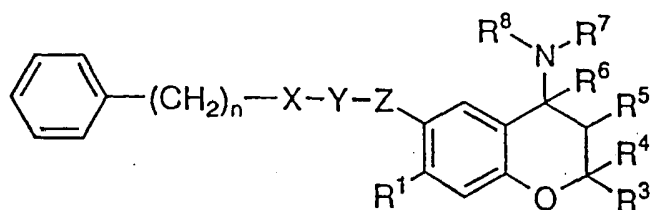
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	bond		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	bond		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	bond		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



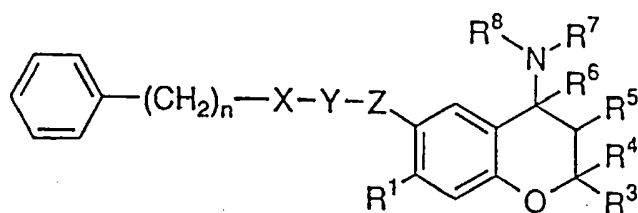
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
NO ₂	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -		1
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
CN	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4
NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₃ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₄ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3
NO ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4
CN	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Bu	n-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	i-Bu	i-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	t-Bu	t-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Pe	n-Pe	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	n-Hex	n-Hex	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1



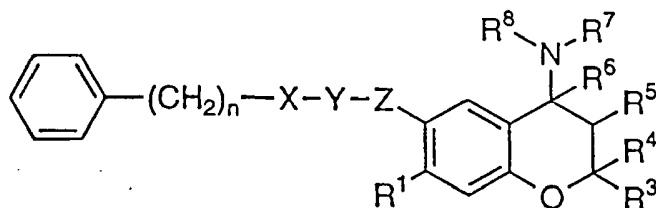
R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
Me	Me	OH	H	H	H	4	CO	NH	-
Me	Me	bond		Ph	H	3	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CH ₂	NH	-
Me	Me	bond		i-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Et	Et	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	CH ₂
Me	Me	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pentyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Hexyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	p-MeOPh	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	Et	0	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	COPh	H	1	NH	CO	NH
Me	Me	OH	H	COCH ₂ Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		1	CO	NH	-



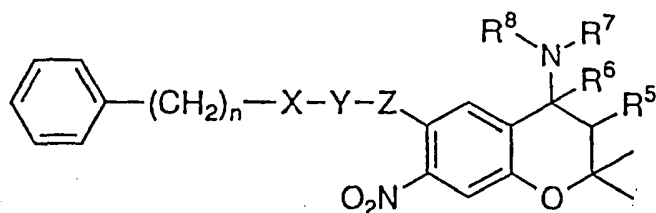
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	bond		$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	CH_2
NO_2	H	H	OH	H	Me	Me	2	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	bond		Me	Me	1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH_2	NH	-
CN	H	H	OH	H	Et	Et	1	CH_2	NH	CH_2
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	CH_2
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH_2	NH	CH_2
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH_2	NH	CH_2
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH_2	NH	CH_2
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	Me	1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		0	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH



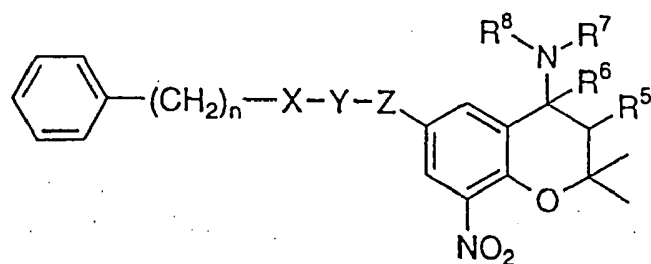
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Et	Et	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	CH ₂
H	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	CH ₂
NO ₂	H	H	bond		Me	Me	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	H	H	OH	H	Et	Et	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	NH	CO	NH



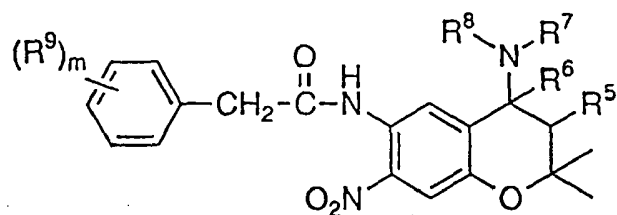
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
NO ₂	H	H	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CO	NH	CH ₂
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH ₂
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	3	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH ₂
CO ₂ Me	Me	Me	bond		Me	Me	3	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH ₂	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	4	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	SO ₂	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	3	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	3	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	3	NH	CO	NH
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	NH	CO	NH



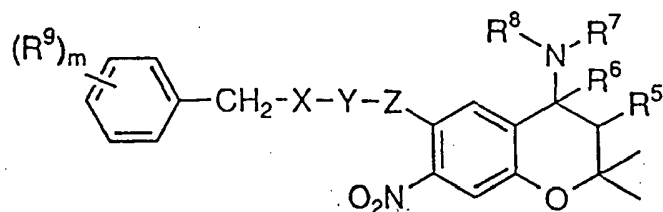
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
bond		Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	Me	H	2	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	2	CO	NH	-
bond		i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OH	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		3	CO	NH	-



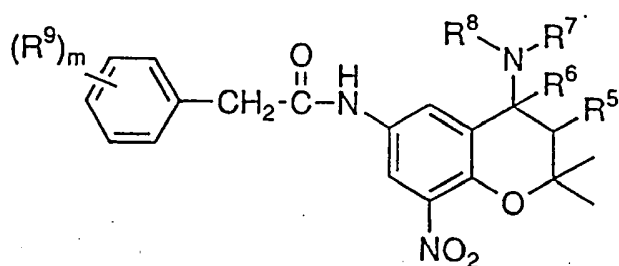
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
OH	H	H	H	3	CO	NH	CH ₂
bond		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	3	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
bond		Me	Me	4	CH ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH



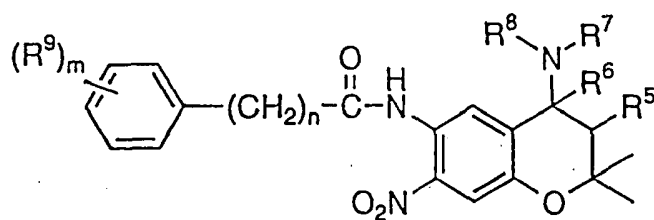
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m
OH	H	c-Pr	H	p-OEt	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1
OH	H	Me	Me	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Et	H	p-OMe	1
OH	H	Et	Et	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Me	H	p-F	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	Et	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	o-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-NO ₂	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1
OH	H	Me	H	p-NMe ₂	1
bond		Et	H	p-Me	1
OH	H	c-Pr	H	p-OH	1
OH	H	i-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1
OH	H	Et	H	p-NHAc	1
OH	H	c-Pr	H	p-NHAc	1
OH	H	i-Pr	H	p-NHAc	1



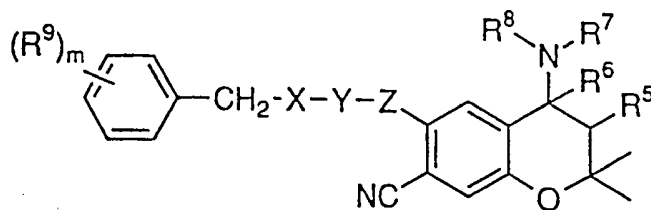
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	X	Y	Z
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NMe	-
OH	H	c-Pr	H	m,p-OCH ₂ O-	1	CO	NH	-
OH	H	Me	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
	bond	Me	Me	p-Br	1	CH ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	m,p-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	NH	CO	NH



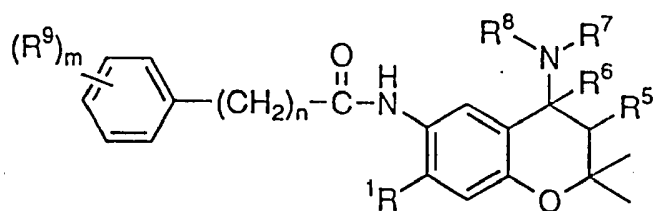
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m
OH	H	H	H	p-Cl	1
bond		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1
OH	H	Me	H	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Et	H	p-OMe	1
OH	H	Et	Et	p-OMe	1
OH	H	n-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1
bond		Me	Me	p-OMe	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Me	H	p-F	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1
OH	H	Me	H	m-OMe	1
OH	H	Et	H	m-OMe	1
OH	H	n-Pr	H	o-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	Me	Me	p-NO ₂	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1
OH	H	Me	H	p-NMe ₂	1
OH	H	Et	H	p-Me	1
OH	H	n-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	i-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1
OH	H	i-Pr	H	p-NHCONH ₂	1



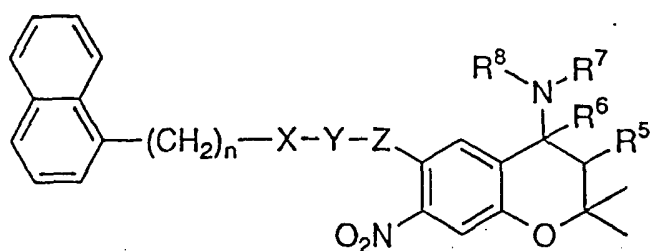
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	n
OH	H	H	H	p-Cl	1	2
bond		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
OH	H	Me	H	p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
OH	H	Et	H	p-OMe	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	2
bond		Me	Me	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-F	1	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	2
OH	H	Me	H	m-OMe	1	3
OH	H	Et	H	m-OMe	1	2
OH	H	n-Pr	H	o-OMe	1	4
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-NMe ₂	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Me	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	1	1
OH	H	c-Pr	H	p-Ph	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1	4
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	1
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NHCONH ₂	1	2



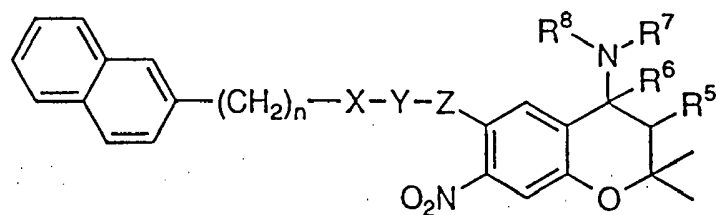
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	X	Y	Z
OH	H	H	H	p-Cl	1	CO	NH	CH ₂
bond		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
bond		Me	Me	p-Br	1	CH ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	m,p-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	NH	CO	NH



R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	n
NO ₂	OH	H	c-Pr	H	m-Ph	1	1
CO ₂ Me	bond		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO ₂ Et	OH	H	Me	Me	p-F	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	p-OMe	1	1
NO ₂	OH	H	c-Pr	H	o-Ph	1	1
CO ₂ Me	OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1
NO ₂	OH	H	Et	H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	m,p-Me ₃	3	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Et	OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	1
CO ₂ Et	OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	2
CO ₂ Et	OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	1
CO ₂ H	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	1
CO ₂ H	OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	1
CO ₂ H	OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	1
CO ₂ H	OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ H	OH	H	Me	Me	p-Ac	1	3
Ac	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	1
Ac	OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	1
Ac	OH	H	Et	H	p-COPh	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	1
Ac	OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	4
Ac	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	1
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1



R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
	bond	Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
	bond	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OH	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		3	CO	NH	-

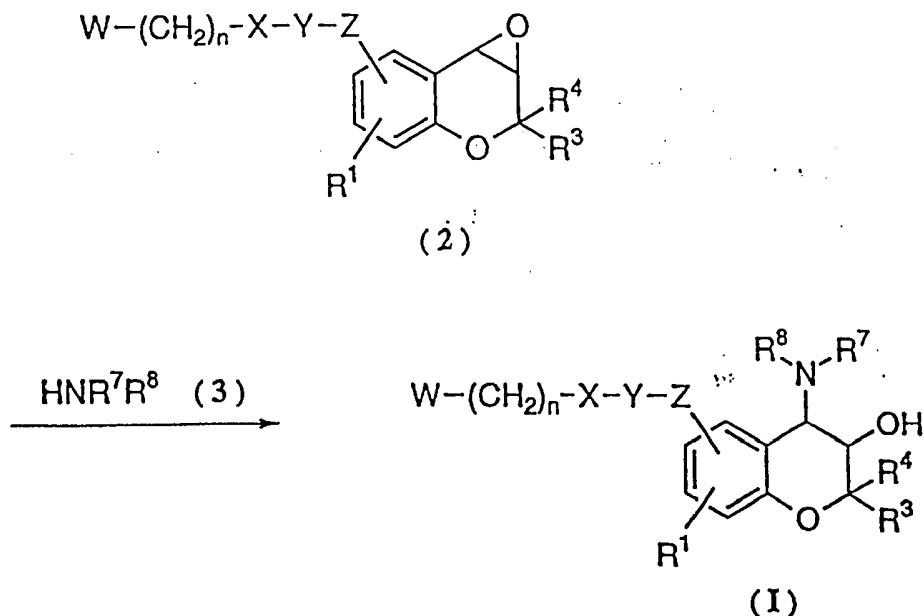


R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
	bond	Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
	bond	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OH	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ CO-		3	CO	NH	-

Zlúčeniny podľa vynálezu majú asymetrické atómy uhlíka v polohe 3 a 4 pyránového kruhu a zahŕňajú preto opticky aktívne zlúčeniny založené na asymetrických atóмоch uhlíka. Také opticky aktívne zlúčeniny môžu byť použité podľa vynálezu ako racemické modifikácie. Okrem toho sú zahrnuté cis- a trans-izoméry založené na priestorovom usporiadaní v polohe 3 a 4 pyránového kruhu. Použitie transizoméru je výhodné. V prípade, že zlúčeniny môžu vytvárať soli, môžu sa používať ich farmaceuticky prijateľné soli ako účinné látky podľa vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa pripravujú nasledujúcimi spôsobmi:

Ako je zrejmé z nasledujúcej reakčnej schémy, získajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alebo fenylovú skupinu, alebo kde symboly R^7 a R^8 tvoria spolu skupinu 1,4-butylénovú alebo 1,5-pentylénovú, alebo kde symboly R^7 a R^8 tvoria spolu skupinu $(CH_2)_1X^1(CH_2)_p$, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) a zlúčeniny všeobecného vzorca (3) v inertnom rozpúšťadle.

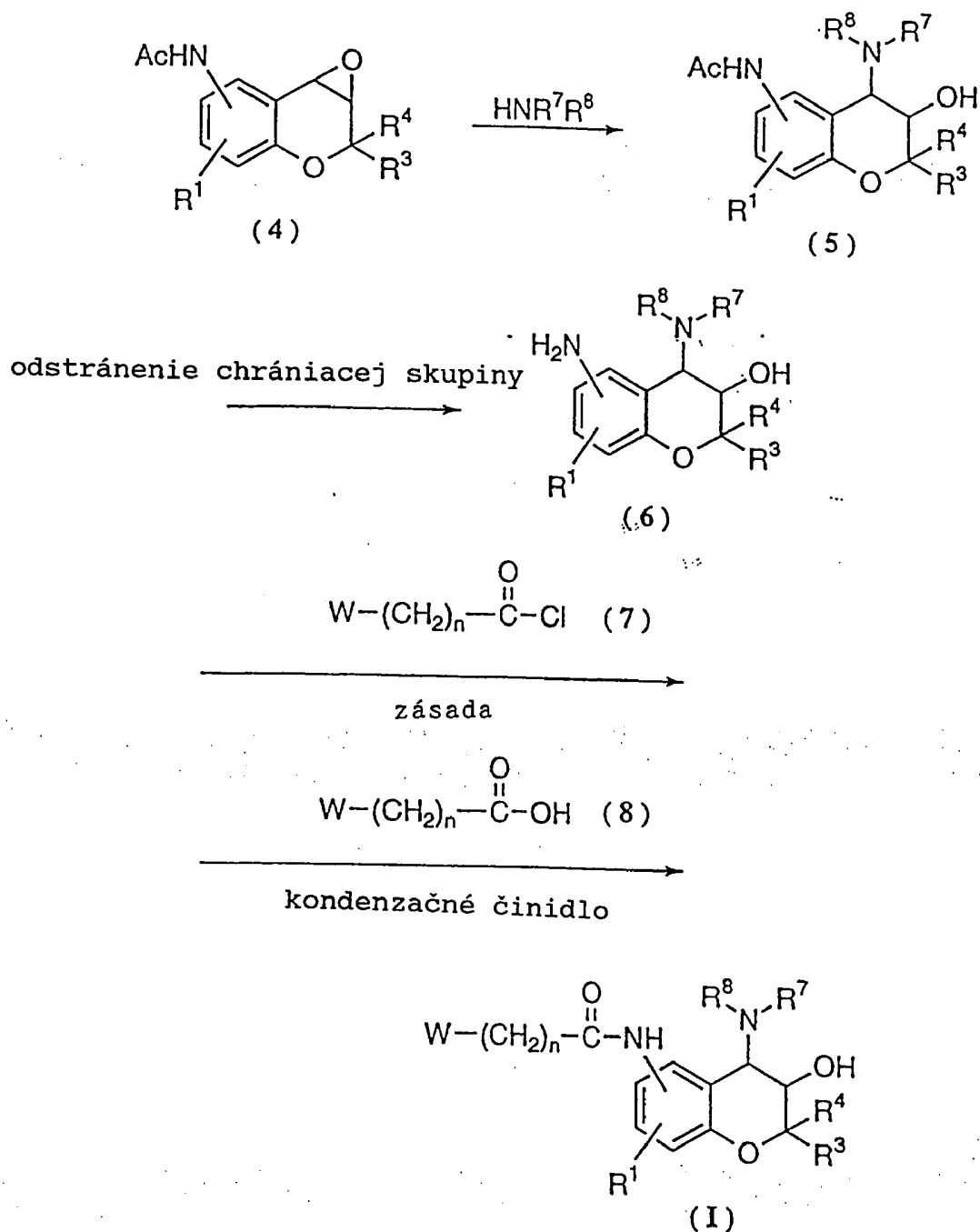


Ako rozpúšťadlá pre reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (2) so zlúčeninou všeobecného vzorca (3) sa uvádzajú napríklad nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Reakcia sa môže vykonávať tiež v neprítomnosti rozpúšťadla. Z rozpúšťadiel sa venuje prednosť alkoholovým rozpúšťadlám.

Teplota pri týchto reakciách je zvyčajne -20°C až teplota spätného toku použitého reakčného rozpúšťadla, s výhodou 60 až 100°C .

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (3) k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 4,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

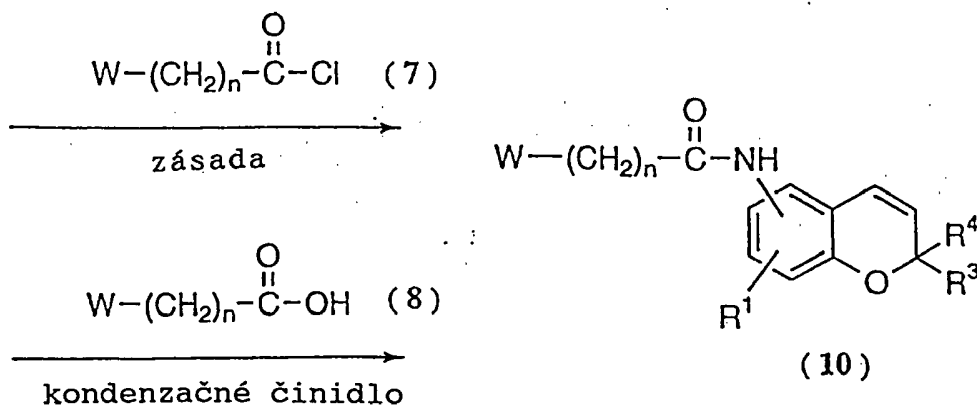
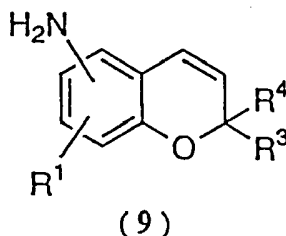
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^7 a R^8 neznamenajú atómy vodíka, sa môžu získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (6), ktorá sa získa odstránením chrániacej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca (5) (zlúčenina všeobecného vzorca (5) sa môže pripraviť známymi spôsobmi opísanými v literatúre [napríklad J.M. Evans a kol., J. Med. Chem. 27, str. 1127, 1984; J. Med. Chem. 29, str. 2194, 1986; J.T. North a kol., J. Org. Chem. 60, str. 3397, 1995; japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57785; japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57786; a japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 58-18880]) reakciou s chloridom kyseliny všeobecného vzorca (7) v prítomnosti zásady alebo reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (6) s karboxylovou kyselinou (8) pri použití kondenzačného činidla.

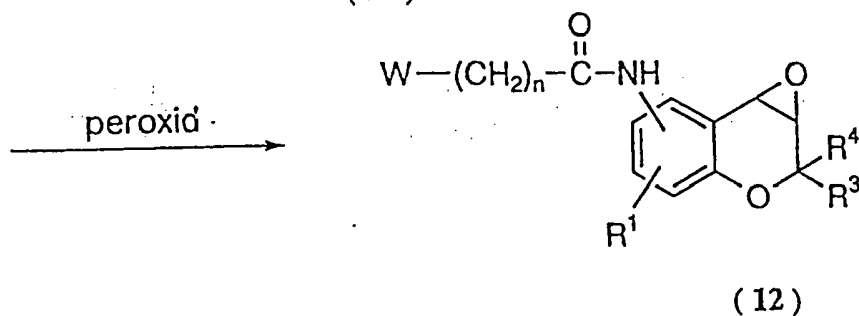
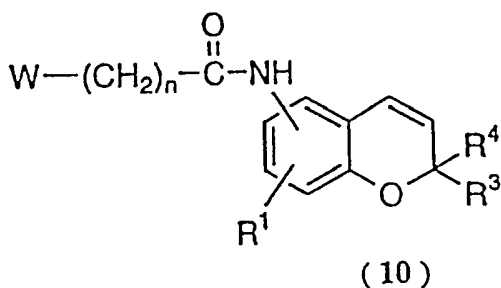
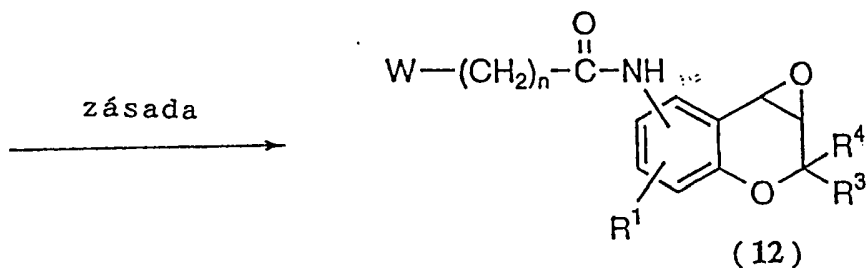
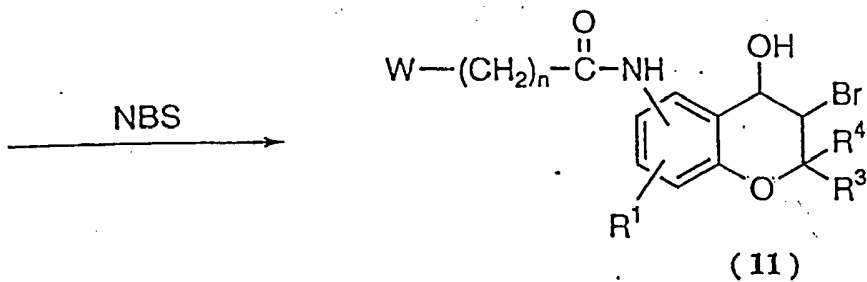
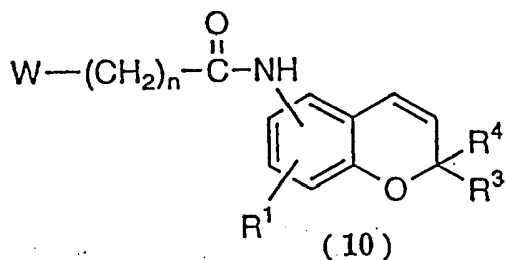


Zo zlúčeniny všeobecného vzorca (2) sa zlúčenina všeobecného vzorca (12), kde znamená X skupinu C=O, Y skupinu NH a Z väzbu, môže pripravovať známymi spôsobmi opísanými v literatúre (napríklad J.M. Evans a kol., J. Med. Chem. 27, str. 1127, 1984; J. Med. Chem. 29, str. 2194, 1986; J.T. North a kol., J.

Org. Chem. 60, str. 3397, 1995, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57785, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 56-57786 a japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Sho 58-18880).

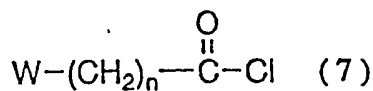
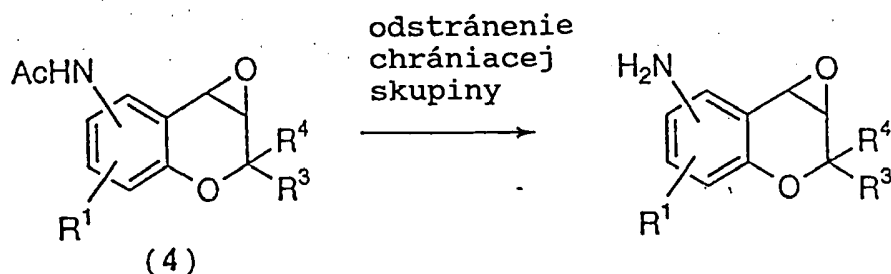
Osobitne je možné zlúčeninu všeobecného vzorca (12) získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (9) s chloridom kyseliny všeobecného vzorca (7) v prítomnosti zásady alebo reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (9) s kyselinou karboxylovou všeobecného vzorca (8) v prítomnosti kondenzačného činidla za získania zlúčeniny všeobecného vzorca (10) a získaná zlúčenina všeobecného vzorca (10) sa premení na brómhydrín všeobecného vzorca (11) imidom kyseliny N-brómjantárovej a potom sa brómhydrín podrobí epoxidácii v prítomnosti zásady. Zlúčenina všeobecného vzorca (10) môže byť priamo podrobená epoxidácii použitím peroxidu.



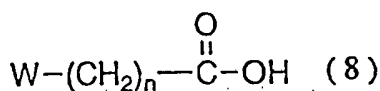


Zlúčeninu všeobecného vzorca (12) je možné získať tak, že po odstránení chrániacej acetylovej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca (4) použitím zásady, sa nechá nechránená zlúčenina reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca (7)

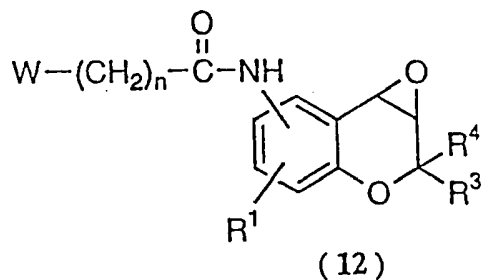
v prítomnosti zásady, alebo sa nechá reagovať s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca (8) v prítomnosti kondenzačného činidla.



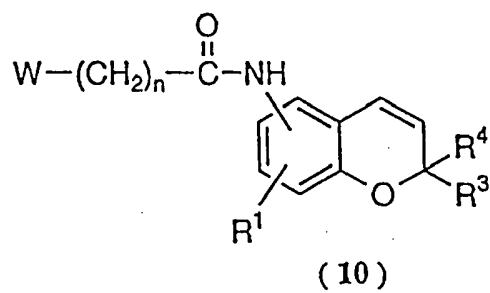
—————
zásada



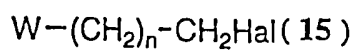
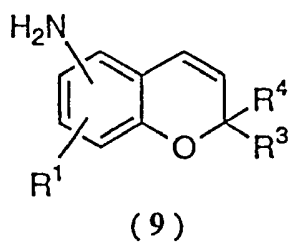
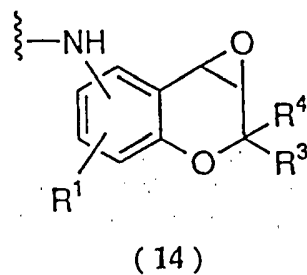
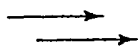
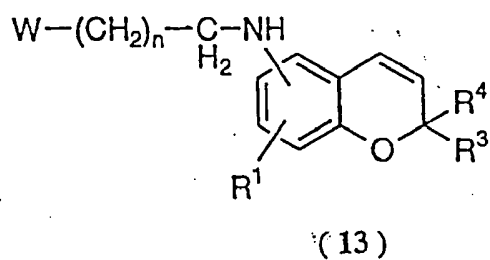
—————
kondenzačné činidlo



Zo zlúčenín všeobecného vzorca (2) sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (14), kde znamená X skupinu CH_2 , Y skupinu NH a Z väzbu, spracovaním zlúčeninou všeobecného vzorca (13), ktorá sa získa redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (10) redukčným činidlom hore opísaným spôsobom. Zlúčenina všeobecného vzorca (13) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (9) so zlúčeninou všeobecného vzorca (15) v prítomnosti zásady alebo redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (17) pri použití vhodného redukčného činidla.

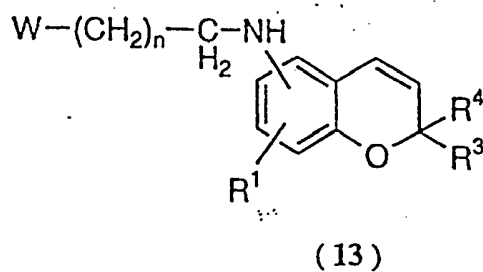


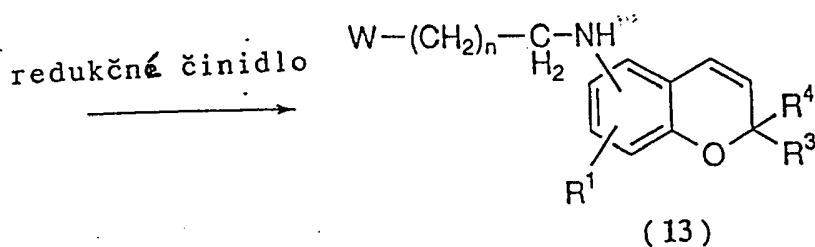
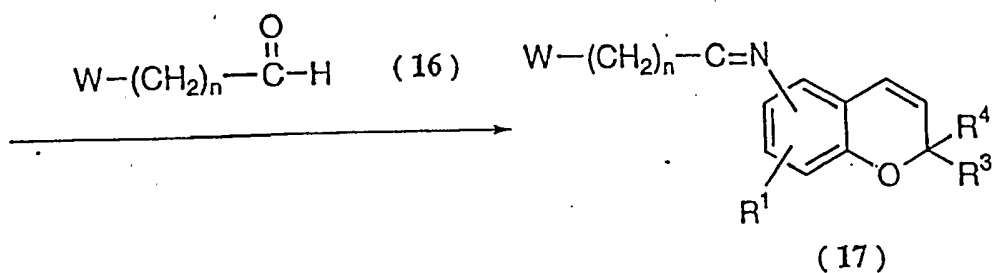
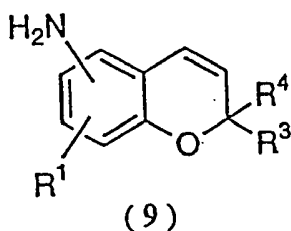
redukčné činidlo



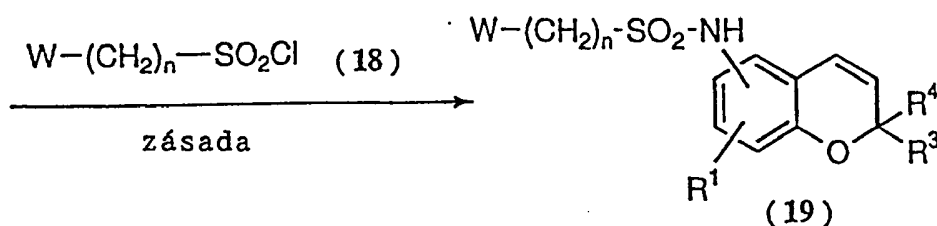
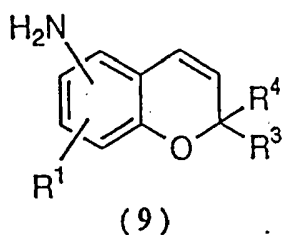
zásada

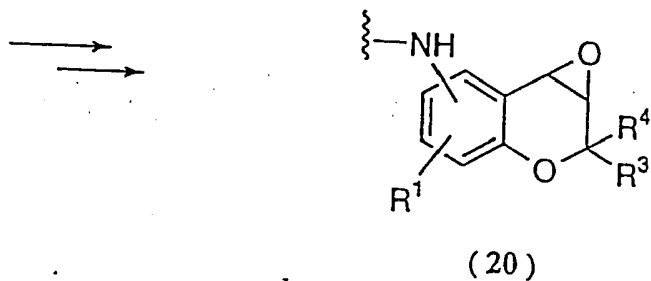
(Hal = Cl, Br, I)



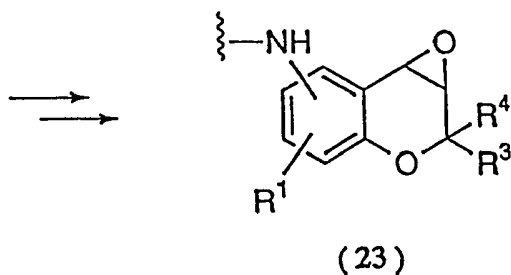
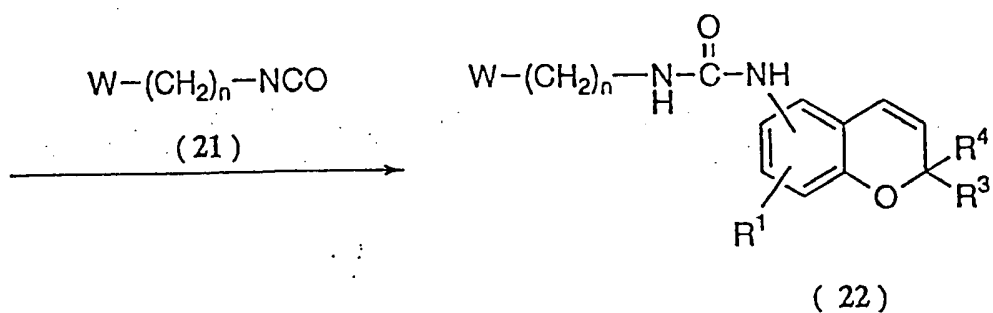
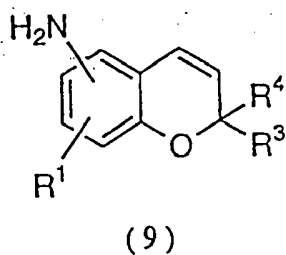


Zo zlúčenín všeobecného vzorca (2) sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (20), kde znamená X skupinu SO_2 , Y skupinu NH a Z väzbu, spracovaním zlúčeninou všeobecného vzorca (19), ktorá sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (9) so zlúčeninou všeobecného vzorca (18) v prítomnosti zásady hore opísaným spôsobom.

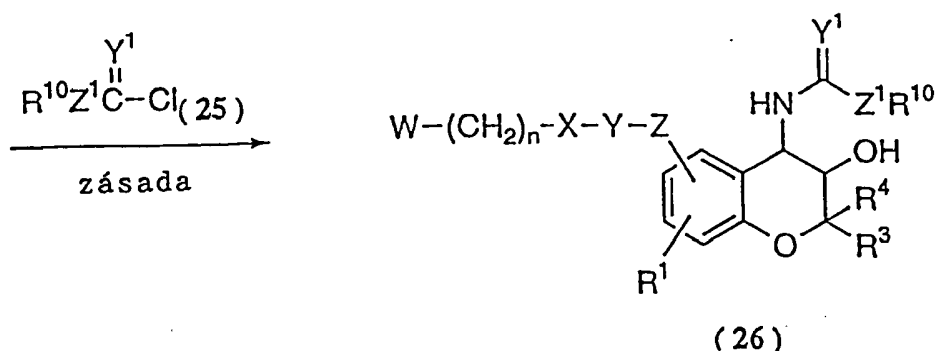
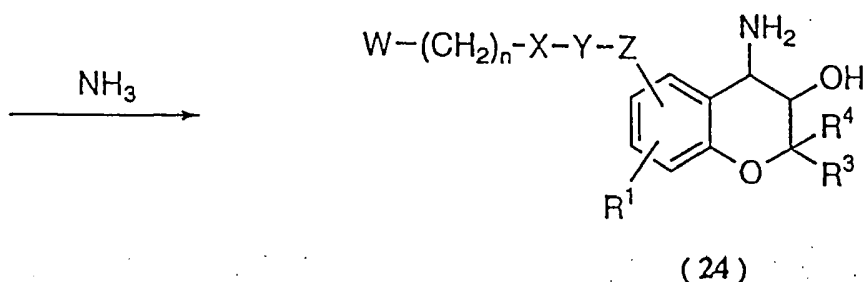
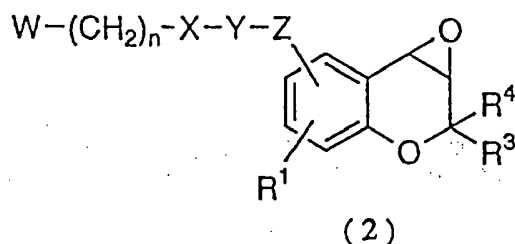




Zo zlúčenín všeobecného vzorca (2) sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (23), kde znamená X skupinu NH, Y skupinu C=O a Z skupinu NH, spracovaním zlúčeninou všeobecného vzorca (22), ktorá sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (9) so zlúčeninou všeobecného vzorca (21) hore opísaným spôsobom.



Zo zlúčenín všeobecného vzorca I, ako je zrejmé z nasledujúcej reakčnej schémy, sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca (26), kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka alebo skupinu všeobecného vzorca $C(=Y^1)Z^1R^{10}$, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (24), ktorá sa ľahko získa spracovaním so zlúčeninou všeobecného vzorca (2) s amoniakom (konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca (2) na zlúčeninu všeobecného vzorca (24) je známa a je možné ju uskutočniť napríklad spôsobom podľa japonskej vyloženej prihlášky vynálezu číslo Sho 58-67683, japonskej vyloženej prihlášky vynálezu číslo Sho 58-18880 a japonskej vyloženej prihlášky vynálezu číslo Sho 58-201776) a zlúčeniny všeobecného vzorca (25) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti zásady.



Zlúčenina všeobecného vzorca (24) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) s amoniakom v inertnom rozpúšťadle.

Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Z rozpúšťadiel sa venuje prednosť alkoholovým rozpúšťadlám.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla, s výhodou 40 až 80°C.

Reakcia sa s výhodou uskutočňuje v tlakovej sklenenej skúmavke alebo v autokláve.

Ako rozpúšťadlá pre reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (24) a zlúčeniny všeobecného vzorca (25) prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Reakcia sa môže vykonávať tiež v neprítomnosti rozpúšťadla. Z rozpúšťadiel sa venuje prednosť halogénovaným rozpúšťadlám.

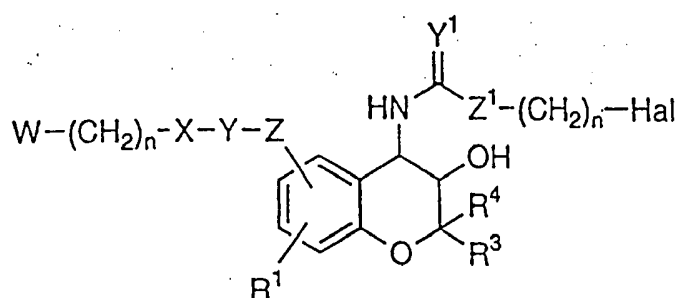
Medzi zásady použité v reakcii patria napríklad trialkylamíny ako trietylamín a etyldiizopropylamín, pyridínamíny, ako pyridín, 2,6-lutidín, 2,6-di-terc.-butylpyridín a 2,6-di-terc.-butyl-4-metylpyridín, s výhodou trietylamín, etyldiizopropylamín a pyridín.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne -20°C až teplota spätného toku použitého rozpúšťadla, s výhodou 0 až 60°C .

Molárny pomer zásady k zlúčenine všeobecného vzorca (25) je 0,5 až 2,0, s výhodou 1,0 až 1,5.

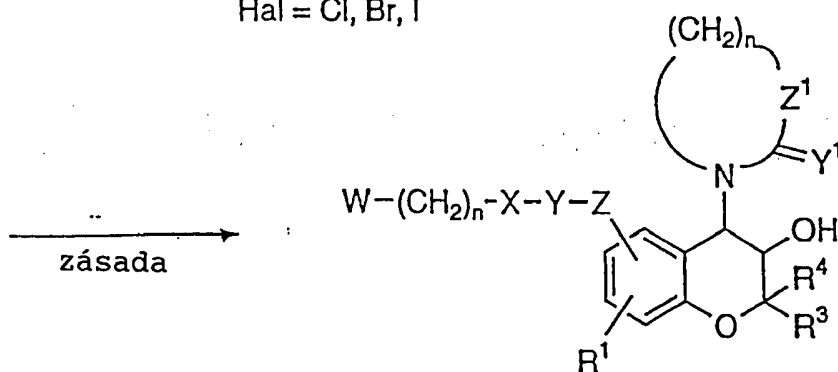
Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (25) k zlúčenine všeobecného vzorca (24) je 0,5 až 2,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako je zrejmé z nasledujúcej schémy, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (28), v ktorej znamenajú symboly R^7 a R^8 na sebe nezávisle $(\text{CH}_2)_8\text{Z}^1\text{C}(=\text{Y}^1)$ reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (27), v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti zásady.



(27)

Hal = Cl, Br, I



(28)

Ako rozpúšťadlo pre reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (27) a zásady prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá:

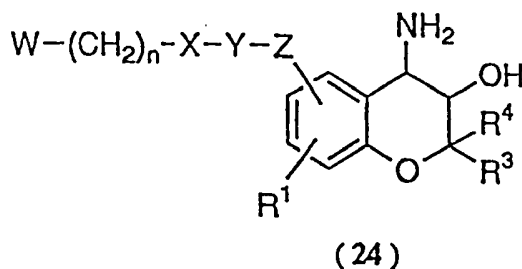
sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Reakcia sa môže vykonávať v neprítomnosti rozpúšťadla. Výhodnými rozpúšťadlami sú sulfoxidové a amidové rozpúšťadlá.

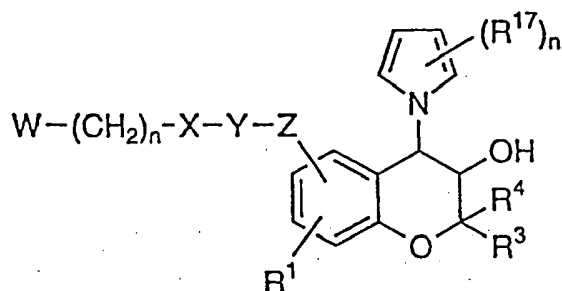
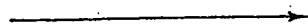
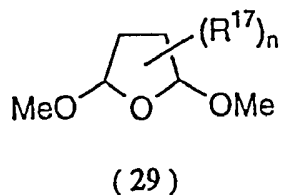
Ako vhodné zásady pre reakciu sa príkladne uvádzajú hydrid sodný, hydrid draselný, alkoxidy draselné ako t-butoxid draselný, alkoxidy sodné ako metoxid sodný a etoxid sodný, tetraalkylhydroxidy amóniové ako tetrametylamóniumhydroxid a tetraetylamóniumhydroxid, kvarterné halogenidy amóniové ako trimetylbenzylamóniumbromid, anorganické soli alkalických kovov, ako uhličitan draselný, hydrogenuhličitan draselný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný a hydroxid sodný. Výhodné sú alkoxid sodný a tetraalkylamóniumhydroxid.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne -20°C až teplota spätného toku použitého rozpúšťadla, s výhodou 0 až 60°C .

Molárny pomer zásady k zlúčenine všeobecného vzorca (27) je $0,5$ až $2,0$, s výhodou $1,0$ až $1,5$.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako je zrejmé z nasledujúcej schémy, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (30), kde znamená R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, pyrolylovú skupinu, sa pripravuje zo zlúčeniny všeobecného vzorca (24).





Zlúčenina všeobecného vzorca (30) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (24) sa zlúčeninou všeobecného vzorca (29) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti kyslého katalyzátoru.

Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadla ako metanol, etanol alebo propanol. Reakcia sa môže uskutočňovať tiež v neprítomnosti rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlo môže byť použitý tiež kyslý katalyzátor ako taký.

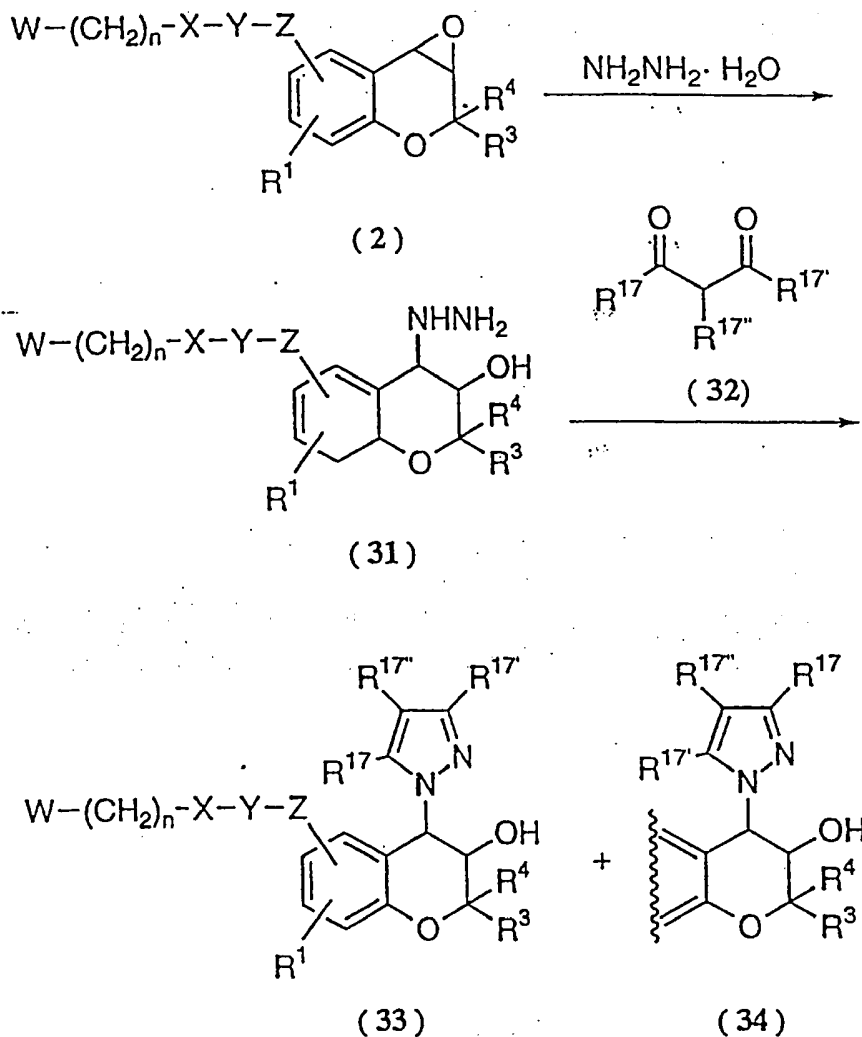
Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla, výhodná je teplota spätného toku.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (29) k zlúčenine všeobecného vzorca (24) je 0,5 až 4,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Ako kyslý katalyzátor sa používa kyselina chlorovodíková, sírová, mravčia, octová a propiónová.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako ukazuje nasledujúca schéma, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (33), a zlúčenina všeobecného vzorca (34), kde znamená R^7 a R^8 spolu

s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, pyrazolylovú skupinu, zo zlúčeniny všeobecného vzorca (2) v dvoch krokoch.



Zlúčenina všeobecného vzorca (31) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) s hydrazínmonohydrátom v inertnom rozpúšťadle.

Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éte-

rové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Z rozpúšťadiel sa venuje prednosť alkoholovým rozpúšťadlám.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla, s výhodou 40 až 80°C.

Molárny pomer hyrazínmonohydrátu k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 10,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zlúčenina všeobecného vzorca (33) a všeobecného vzorca (34) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (31) so zlúčeninou všeobecného vzorca (32) v inertnom rozpúšťadle.

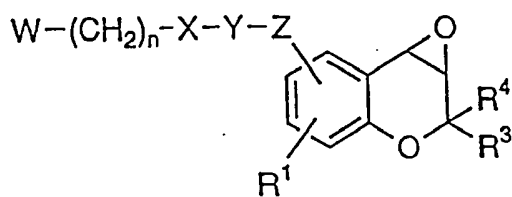
Ako rozpúšťadlo pre túto reakciou prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; alkoholové rozpúšťadlá ako metanol, etanol alebo propanol. Reakcia sa môže uskutočňovať tiež v neprítomnosti rozpúšťadla.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

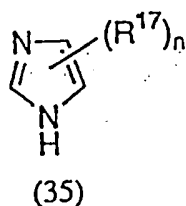
Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (32) k zlúčenine všeobecného vzorca (31) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (33) a všeobecného vzorca (34) sa izolujú spôsobmi známymi v organickej chémii, ako je rekryštalizácia alebo stípcová chromatografia.

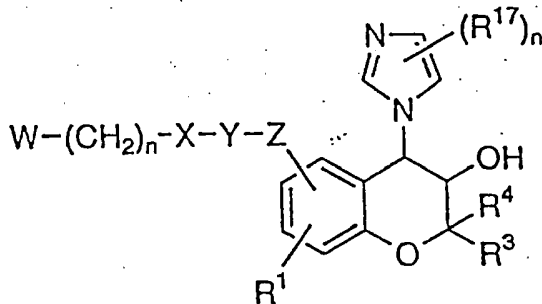
Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako ukazuje nasledujúca schéma, sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca (36), kde znamená R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, imidazolylovú skupinu, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) so zlúčeninou všeobecného vzorca (35) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti hydridu sodného. Výhodná je prítomnosť katalyzátoru fázového prenosu, ako je 18-crown-6.



(2)



(35)



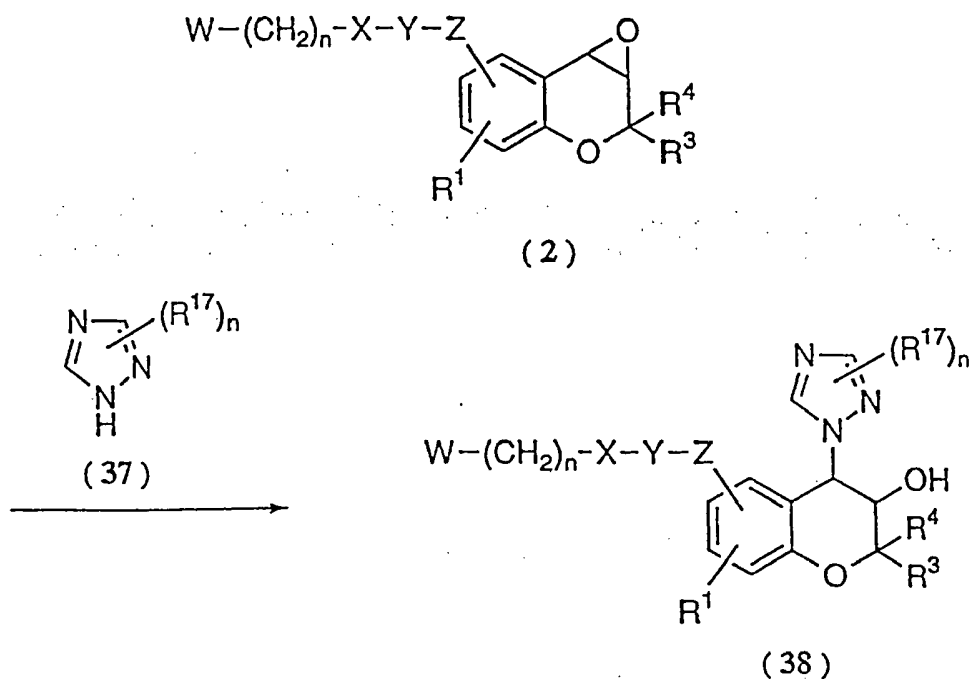
(36)

Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; a aromatické rozpúšťadlá ako benzén a toluén. Výhodné sú aromatické rozpúšťadlá.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (35) k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako ukazuje nasledujúca schéma, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (38), kde znamená R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 1,2,4-triazolylovú skupinu, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) so zlúčeninou všeobecného vzorca (37) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti hydridu sodného. Prítomnosť katalyzátoru fázového prenosu, ako je 18-crown-6, je výhodná.

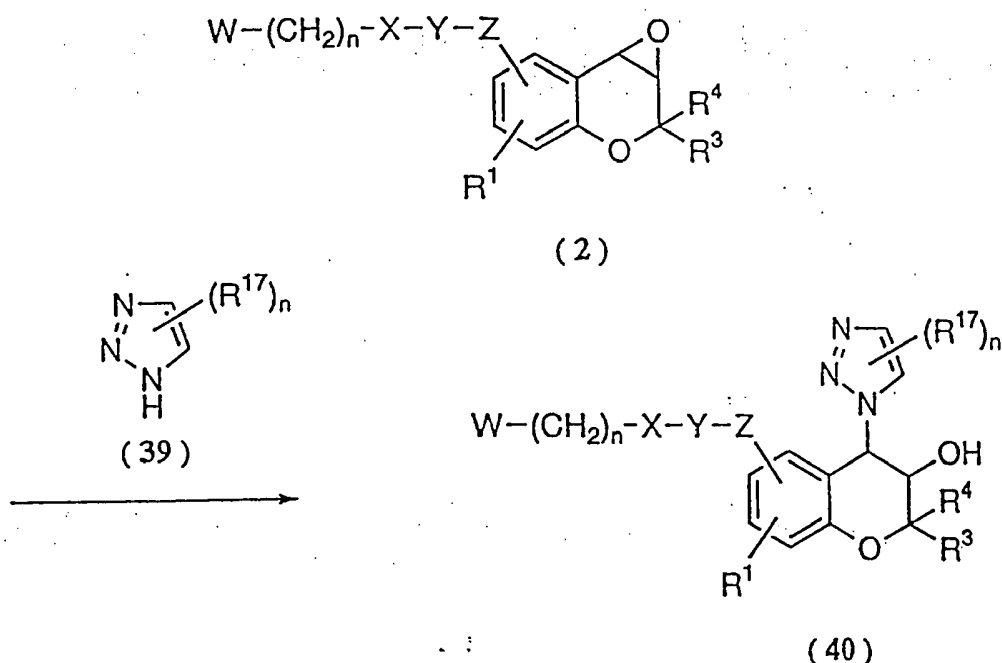


Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; a aromatické rozpúšťadlá ako benzén a toluén. Výhodné sú aromatické rozpúšťadlá.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (37) k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako ukazuje nasledujúca schéma, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (40), kde znamená R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 1,2,4-triazolylovú skupinu, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) sa zlúčeninou všeobecného vzorca (39) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti hydridu sodného. Prítomnosť katalyzátoru fázového prenosu, ako je 18-crown-6, je výhodná.



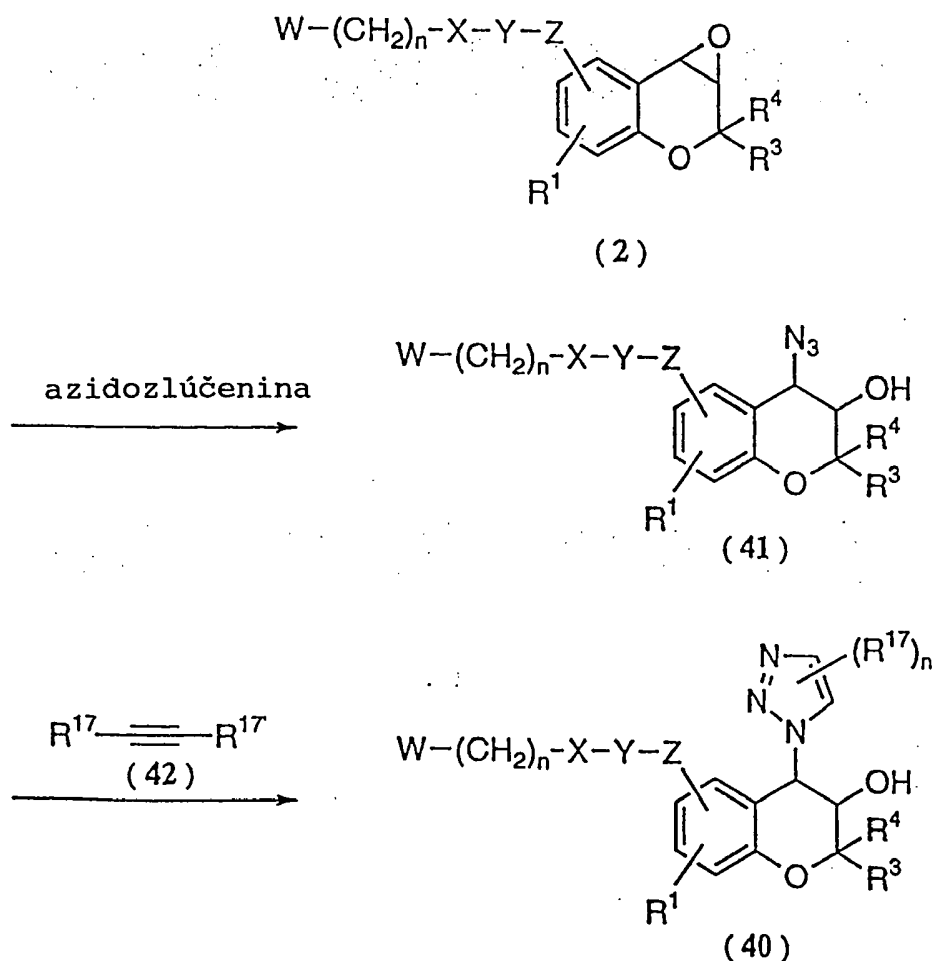
Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadla: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán;

halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; a aromatické rozpúšťadlá ako benzén a toluén. Výhodné sú aromatické rozpúšťadlá.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (39) k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zlúčenina všeobecného vzorca (40), môže byť pripravená zo zlúčeniny všeobecného vzorca (2) v dvoch krokoch, ako ukazuje nasledujúca schéma.



Zlúčenina všeobecného vzorca (41) sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (2) s azidovými zlúčeninami, ako je azid sodný, lítny a trimetylsilylazid v inertnom rozpúšťadle.

Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; a aromatické rozpúšťadlá ako benzén a toluén. Výhodné sú aromatické rozpúšťadlá.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

Molárny pomer azidovej zlúčeniny k zlúčenine všeobecného vzorca (2) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zlúčenina všeobecného vzorca (40) sa môže pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (41) so zlúčeninou všeobecného vzorca (42) v inertnom rozpúšťadle.

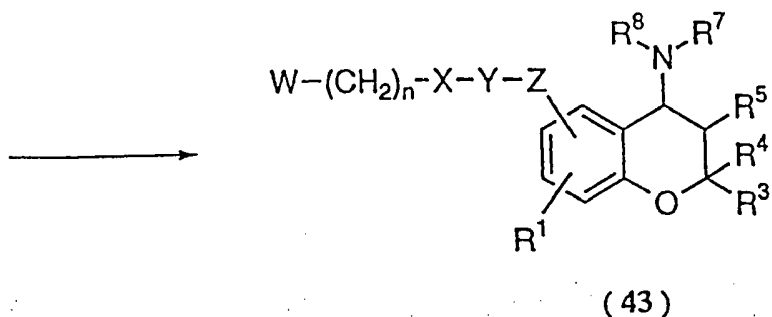
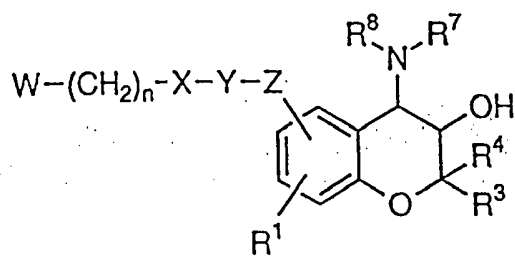
Ako rozpúšťadlo pre túto reakciu prichádzajú do úvahy nasledujúce rozpúšťadlá: sulfoxidy ako dimetylsulfoxid; amínové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetylacetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadlá, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán; a aromatické rozpúšťadlá, ako benzén a toluén. Prednosť majú aromatické rozpúšťadlá.

Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne 5°C až 140°C, s výhodou 80 až 120°C.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (42) k zlúčenine všeobecného vzorca (41) je 0,5 až 5,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Je výhodné uskutočňovať túto reakciu v skúmavke z tlakového skla alebo v autokláve.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako ukazuje nasledujúca schéma, môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (43), kde znamená R^5 alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s acylačným činidlom v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti vhodnej zásady.



Rozpúšťadlá vhodné pre reakciu sú: sulfoxidy ako dimetyl-sulfoxid; aminové rozpúšťadlá ako dimetylformamid a dimetyl-acetamid; éterové rozpúšťadlá ako etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; halogénované rozpúšťadla, ako dichlórmetán, chloroform a dichlóretán. Reakcia sa môže uskutočňovať tiež v neprítomnosti rozpúšťadla.

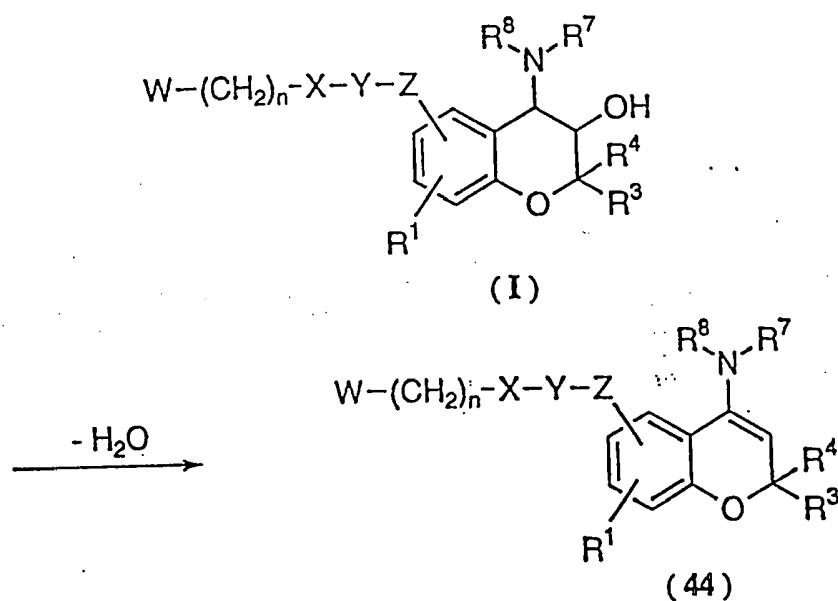
Reakčná teplota pri tejto reakcii je zvyčajne od ľadovej až po teplotu spätného toku použitého rozpúšťadla.

Zásadou, použitou pri tejto reakcii, je trietylamín, pyridín, diizopropyletylamín a DBU (diazabicykloundecén).

Ako acylačné činidlo sa používajú halogenidy kyselín, napríklad chloridy a bromidy kyselín alebo anhydridy kyselín.

Molárny pomer zlúčeniny všeobecného vzorca (I) k acylačnému činidlu je 0,5 až 4,0, s výhodou 1,0 až 2,0.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), ak ukazuje nasledujúca schéma, môže byť zlúčenina všeobecného vzorca (44), kde R^7 a R^8 tvoria spoločne väzbu, získaná reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti anorganických zásad, ako je uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydrid sodný alebo organických zásad, ako je tetraalkylamóniumhydroxid.



Zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), sa môžu pripraviť opticky aktívne izoméry, napríklad spôsobmi optického štiepenia racemických modifikácií (japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Hei 3-141286, americký patentový spis číslo USA číslo 5 097 037 a európsky patentový spis číslo EP-A-409 165). Opticky aktívne izoméry zlúčenín všeobecného vzorca (6) a (24) sa môžu pripravovať spôsobmi asymetrickej syntézy (japonská národná publikácia číslo Hei 5-507645, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Hei 5-301878, japonská vyložená prihláška vynálezu číslo Hei 7-285983, európsky patentový spis číslo EP-A-535377 a americký patentový spis číslo U.S. 5 420 314).

Ako bolo hore uvedené, je vynález založený na objave, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú silný účinok na srdcový rytmus. Pretože zlúčenina podľa vynálezu nepôsobí na spomalenie kardiálnych funkcií, ale skôr pôsobí na znižovanie rýchlosti srdca, môžu pôsobiť na zlepšovanie sťahov srdcových svalov i keď sú podávané v rovnakom množstve ako je nutné na expresiu kardiotonickéj aktivity. Vzhľadom na ich pôsobenie sa má zato, že zlúčeniny podľa vynálezu môžu znižovať množstvo kyslíka spotrebúvaného srdcovými svalmi, a preto znižovať pohybové zaťaženie srdcových svalov a vykonávať anti-stenokardiackú aktivitu. Okrem toho sa tiež predpokladá, že pôsobia na predlžovanie účinnej liečby vzdorujúcej periódy a tým vykonávať antiarytmické účinky. Očakáva sa preto, že zlúčeniny podľa vynálezu sa hodia na liečbu kardiovaskulárnych porúch s uvažovaním spotreby kyslíka, spotreby energie alebo metabolizmu spôsobených hybnosťou srdca a tiež na liečbu iných srdcových porúch v podstate s uvažovaním pôsobenia zlúčenín na znižovanie srdcovej frekvencie. Napríklad sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné ako liečivá na srdcovou nedostatočnosť cicavcov vrátane ľudí a tiež ako liečivo na ošetrovanie kardiovaskulárnych porúch spôsobujúcich nedostatočnosť srdca, ako napríklad liečivo na ošetrovanie ischemickej kardiopatie, liečivo na ošetrovanie vysokého krvného tlaku, liečivo na ošetrovanie kardi-

atického zadržovania kvapalín, liečivo na ošetrovanie pulmonárnej hypertenzie, liečivo na ošetrovanie valvulitídy, liečivo na ošetrovanie kongenitálnych kardiálnych porúch, liečivo na ošetrovanie kardiomuskulárnych porúch, liečivo na ošetrovanie pulmonárneho edému, liečivo na ošetrovanie angíny pectoris, liečivo na ošetrovanie infarktu myokardu, liečivo na ošetrovanie arytmie a liečivo na ošetrovanie arteriálnej fibrilácie.

Vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I na ošetrovanie hore uvedených chorôb.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa môžu podávať parenterálne vstrekaním (subkutánne, intravenózne, intramuskulárne alebo intraperitoneálne), v podobe mastí, čapíkov alebo aerosolov alebo orálne v podobe tabliet, kapsúl, granúl, piluliek, sirupov, kvapalín, emulzií alebo suspenzií.

Farmakologické alebo veterinárne prostriedky podľa vynálezu obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu v hmotnostnom množstve približne 0,01 až 99,5 %, s výhodou približne 0,1 až 30 %, vždy vzťahnuté na celkovú hmotnosť prostriedku.

Prostriedky podľa vynálezu môžu obsahovať aj ďalšie farmakologicky alebo veterinárne účinné látky. Môžu tiež obsahovať niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu.

Klinicky podávaná dávka zlúčenín podľa vynálezu závisí napríklad od veku, telesnej hmotnosti, citlivosti alebo symptómov ošetrovaného jedinca. Všeobecne je účinná denná dávka približne 0,003 až 1,5 g, s výhodou približne 0,01 až 0,6 g pre dospelého jedinca. Podávané množstvo môže však z uvedených hraníc vybočovať.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu spracovávať na rôzne vhodné prostriedky v závislosti od spôsobu podávania, známymi spôsobmi výroby farmaceutických prostriedkov.

Tablety, kapsuly, granuly alebo pilulky na orálne podanie sa môžu vyrábať pri použití excipientov, ako sú napríklad biely cukor, laktóza, glukóza, škrob alebo manitol; spojív, ako sú napríklad hydroxypropylcelulóza, sirupy, arabská guma, želatína, sorbitol, tragakantová želatína, metylcelulóza alebo polyvinylpyrolidón; rozptyľovacích činidiel, ako sú napríklad škrob, karboxymethylcelulóza (CMC) alebo jej vápenatá soľ, kryštalický celulózový prášok alebo polyetylén glykol (PEG); mazadiel, ako sú napríklad mastenec, stearát horečnatý alebo vápenatý, oxid kremičitý; a činidiel, ako sú napríklad laurát sodný a glycerol.

Injekcie, roztoky (kvapaliny), emulzie, suspenzie, sirupy alebo aerosoly sa môžu pripravovať pri použití rozpúšťadiel účinnej látky, ako sú voda, etanol, izopropanol, propylénglykol, 1,3-butylénglykol alebo polyetylén glykol; povrchovo aktívnych činidiel, ako sú polyoxyetylén sorbitánové estery mastných kyselín, polyoxyetylén estery mastných kyselín, polyoxyetylén éter hydrogenovaného ricínového oleja a lecitín; suspenzačných činidiel, ako sú deriváty celulózy, napríklad sodná soľ derivátov karboxymethylcelulózy ako metylcelulóza alebo prírodné kaučuky ako tragant alebo arabská guma; alebo konzervačných činidiel, ako sú para-hydroxybenzoová kyselina, benzalkóniumchlorid a soli sorbovej kyseliny.

Masti, ktoré sú endemickými prostriedkami, sa môžu pripravovať pri použití napríklad bielej vazelíny, kvapalného parafínu, vyšších alkoholov, makrogélového alebo hydrofilného masťového základu alebo hydrogélového základu. Čapíky sa môžu pripravovať pri použití napríklad kakaového masla, polyetylén glykolu, lanolínu, triglyceridov mastnej kyseliny, kokosového oleja a polysorbátu.

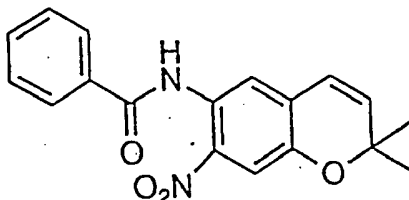
Vynález bližšie objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania. Percentá a diely sú hmotnostné, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Príklady rozpracovania vynálezu

Príklady prípravy

Referenčný príklad 1

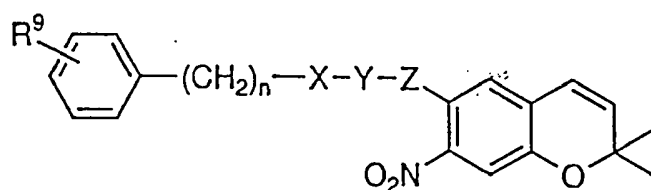
Príprava 6-(benzoylamino)-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (IV-1)



Benzoylchlorid (0,55 ml, 1,5 ekv.) sa pridá do roztoku v chloroformu (10 ml) 6-amino-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (ktorý sa pripravuje spôsobom, ktorý opísal J.M. Evans a kol., J. Med. Chem. 27, str. 1127, 1984) (700 mg, 3,18 mmol) a trietylamínu (0,58 ml, 1,3 ekv.) pri teplote 0°C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas troch hodín a pri teplote miestnosti počas jeden a pol hodiny. Pridá sa nasýtený roztok chloridu amónneho do získanej zmesi, reakčná zmes sa extrahuje chloroformom a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný zvyšok sa čistí na silikagéli stĺpcovou chromatografiou (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát, 5:1), čím sa získa požadovaný produkt (570 mg, 55 % teórie) v podobe oranžovej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 6H), 5,87 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,40 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,40-8,05 (m, 7H), 8,56 (s, 1H).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 1 pri použití miesto benzoylchloridu chloridov kyselín (ktoré sú obchodne dostupné alebo sa môžu pripraviť pri použití tionylchloridu zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín) zodpovedajúcich zlúčeninám IV-2 až IV-21. Zlúčeniny IV-8 sa získajú pri použití fenylizokyanátu miesto chloridu kyseliny.



Zlúčenina	R ⁹	n	X	Y	Z
IV-2	H	1	CO	NH	—
IV-3	H	2	CO	NH	—
IV-4	m, p - (OMe) ₂	1	CO	NH	—
IV-5	p-OMe	1	CO	NH	—
IV-6	p-Me	1	CO	NH	—
IV-7	p-Cl	1	CO	NH	—
IV-8	H	0	NH	CO	NH
IV-9	p-F	1	CO	NH	—
IV-10	p-NO ₂	1	CO	NH	—
IV-11	m, p - (OMe) ₂	2	CO	NH	—
IV-12	p-OMe	2	CO	NH	—
IV-13	m-OMe	1	CO	NH	—
IV-14	o-OMe	1	CO	NH	—
IV-15	p-Ph	1	CO	NH	—
IV-16	p-OEt	1	CO	NH	—
IV-17	p-Br	1	CO	NH	—
IV-18	o-Ph	1	CO	NH	—
IV-19	m-Ph	1	CO	NH	—
IV-20	p-NHAc	1	CO	NH	—
IV-21	p-OH	1	CO	NH	—

Zlúčenina IV-2

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,73 (s, 2H),
5,79 (d, J = 10Hz, 1H),
6,29 (d, J = 10Hz, 1H),
7,04-7.36 (m, 5H), 7,42 (s, 1H)
8,29 (s, 1H), 9,97 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 157, 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-3

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,42 (s, 6H), 2,52-3,22 (m, 4H),
5,78 (d, J = 9Hz, 1H),
6,30 (d, J = 9Hz, 1H),
7,14 (s, 5H), 7,43 (s, 1H)
8,34 (s, 1H), 10,09 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 157(bp), 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-4

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,87 (s, 6H),
5,80 (d, J = 9Hz, 1H),
6,31 (d, J = 9Hz, 1H),
6,83 (s, 3H), 7,47 (s, 1H)
8,29 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151(bp), 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-5

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H),
5,75 (d, J = 9Hz, 1H),
6,23 (d, J = 9Hz, 1H),
6,61-7,21 (m, 4H), 7,39 (s, 1H)
8,25 (s, 1H), 9,94 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-6

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,73 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,29 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
7,14 (s, 4H), 7,46 (s, 1H)
8,31 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105, 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (bp).

Zlúčenina IV-7

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 6H), 3,73 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
6,28 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
7,26 (s, 4H), 7,47 (s, 1H)
8,28 (s, 1H), 10,10 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 125(bp), 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-8

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H),
5,78 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,25 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,90-7,54 (m, 7H), 8,16 (s, 1H)
9,69 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 157(bp), 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina IV-9

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,67 (s, 2H),
5,75 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,25 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,77-7,37 (m, 4H), 7,40 (s, 1H)
8,13 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 109(bp), 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t.t. 160-162°C.

Zlúčenina IV-10

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,47 (s, 6H), 3,89 (s, 2H),
5,87 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
6,32 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
7,29-7.62 (m, 3H),
7,99-8.34 (m, 3H), 10,18 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 322(bp), 383[M $^+$], t.t. 188-191 $^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina IV-11

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 2,53-3,20 (m, 4H),
3,80 (s, 6H),
5,80 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,29 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,70 (s, 3H), 7,46 (s, 3H)
8,27 (s, 1H), 10,00 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 96(bp), 413[M+H] $^+$.

Zlúčenina IV-12

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 6H), 2,48-3,18 (m, 4H),
3,74 (s, 3H),
5,82 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,32 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,66-7,28 (m, 4H), 7,49 (s, 3H)
8,31 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 383[M+H] $^+$, t.t. 100-102 $^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina IV-13

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,69 (s, 2H),
3,76 (s, 3H),
5,76 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,28 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),

6,64-6,96 (m, 3H), 7,08-7,36 (m, 1H)
7,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,99 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 369[M+H]⁺, t.t. 82-83 °C .

Zlúčenina IV-14

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,41 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,94 (s, 3H),
5,79 (d, J = 10Hz, 1H),
6,30 (d, J = 10Hz, 1H),
6,74-7,36 (m, 4H), 7,44 (s, 1H)
8,30 (s, 1H); 10,13 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 185(bp), 369[M+H]⁺, t.t. 103-104 °C .

Zlúčenina IV-15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,40 (s, 6H), 3,76 (s, 2H),
5,79 (d, J = 10Hz, 1H),
6,30 (d, J = 10Hz, 1H),
7,15-7,75 (m, 10H),
8,33 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 167(bp), 415[M+H]⁺, t.t. 103-105 °C .

Zlúčenina IV-16

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,40 (t, J = 7Hz, 3H), 1,44 (s, 6H),
3,69 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7Hz, 2H),
5,81 (d, J = 10Hz, 1H),
6,33 (d, J = 10Hz, 1H),
6,77-7,39 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,34 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 135(bp), 383[M+H]⁺, t.t. 102-104 °C .

Zlúčenina IV-17

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,42 (s, 6H), 3,69 (s, 2H),

5,80 (d, J = 11Hz, 1H),
6,30 (d, J = 11Hz, 1H), 7,09-7,52 (m, 5H),
8,28 (s, 1H) 10,10 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 90(bp), 416[M-1]

Zlúčenina IV-18

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,43 (s, 6H), 3,77 (s, 2H),
5,87 (d, J = 10Hz, 1H),
6,34 (d, J = 10Hz, 1H),
7,26-7.43 (m, 9H), 7,53 (s, 1H)
8,33 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 205(bp), 415[M+1]

Zlúčenina IV-19

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,43 (s, 6H), 3,85 (s, 2H),
5,88 (d, J = 10Hz, 1H),
6,37 (d, J = 10Hz, 1H),
7,26-7.62 (m, 10H), 8,41 (s, 1H)
10,21 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 353(bp), 415[M+1]

Zlúčenina IV-20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,40 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 3,71 (s, 2H),
5,83 (d, J = 10Hz, 1H),
6,32 (d, J = 10Hz, 1H),
7,13-7,80 (m, 6H), 8,30 (s, 1H)
10,01 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 106(bp), 395[M⁺]

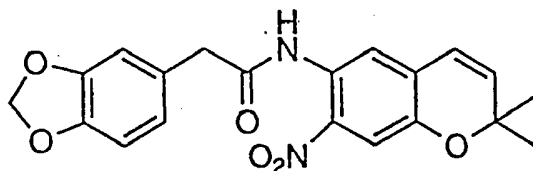
Zlúčenina IV-21

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,43 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 5,49 (s, 1H),

5,81 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,14 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,29 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H),
7,15 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,47 (s, 1H)
8,39 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 77(bp), 354[M⁺]

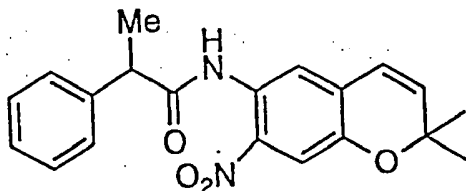
Zlúčenina IV-22



¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,43 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 5,91 (s, 2H),
5,84 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,33 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,78 (s, 3H), 7,49 (s, 1H),
8,33 (s, 1H), 10,10 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 135(bp), 383[M+H]⁺, t.t. 136-138 °C .

Zlúčenina IV-23

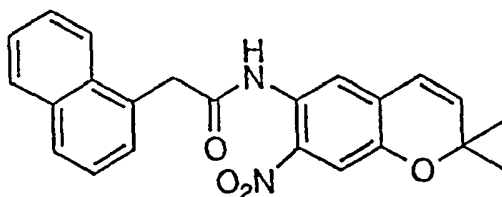


¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,40 (s, 6H), 1,60 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H),
3,71 (q, $J = 7\text{Hz}$, 1H),
5,74 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,23 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),

7,06-7,36 (m, 5H), 7,40 (s, 1H),
8,31 (s, 1H), 10,03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 58(bp), 352[M⁺]

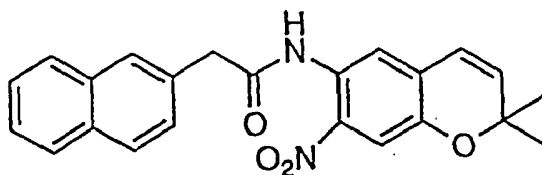
Zlúčenina IV-24



¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,39 (s, 6H), 4,19 (s, 2H),
5,78 (d, J = 10Hz, 1H),
6,29 (d, J = 10Hz, 1H),
7,35-8,15 (m, 8H),
8,34 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 141(bp), 389[M+H]⁺, t.t. 111-114 °C.

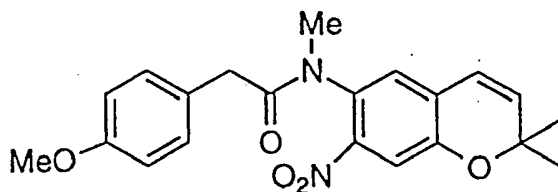
Zlúčenina IV-25



¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,40 (s, 6H), 3,90 (s, 2H),
5,79 (d, J = 10Hz, 1H),
6,30 (d, J = 10Hz, 1H),
7,30-8,00 (m, 8H),
8,33 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 141(bp), 389[M+H]⁺, t.t. 152-155 °C.

Zlúčenina IV-26

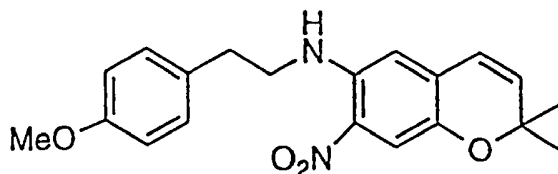


Pridá sa 60% hydrid sodný (77 mg, 1,2 ekv.) do roztoku v dimetylformamide (5 ml) zlúčeniny IV-5 (1,0 g, 2,7 mmol) pri teplote 0°C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 10 minút. Pridá metyljodid (0,19 ml, 1,1 ekv.) do získanej zmesi pri teplote 0°C a reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C a pri teplote miestnosti počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný zvyšok sa čistí na silikagéli stĺpcovou chromatografiou (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát, 2:1), čím sa získa žiadaný produkt (0,63 g, 61 % teórie) v podobe hnedastého oleje.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,50 (s, 6H), 3,15 (s, 3H),
 3,31 (s, 2H), 3,72 (s, 3H),
 5,79 (d, J = 11Hz, 1H),
 6,27 (d, J = 11Hz, 1H),
 6,60-7,33 (m, 6H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 383[M+H]⁺.

Zlúčenina IV-27

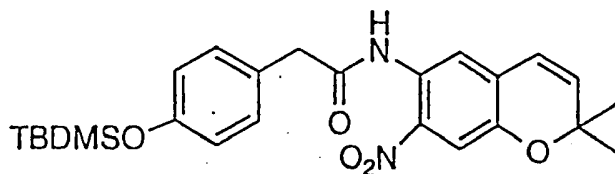


Roztok v dimetylformamide (13 ml) 6-amino-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (1,3 g, 6,0 mmol), 60% hydridu sodného (0,2 g, 1,4 ekv.) a 2-(4'-metoxyfenyl)etánjodidu sa mieša pri teplote 100°C počas 13 hodín a udržiava sa na teplote spätného toku počas troch hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, do roztoku sa pridá voda, získaný roztok sa extrahuje etylacetátom a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný zvyšok sa čistí na silikagéli stĺpcovou chromatografiou (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát, 9:1), čím sa získa žiadaný produkt (0,58 g, 27 % teórie) v podobe červeného oleja.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 2,95 (t, J = 7Hz, 2H),
3,47-3,52 (m, 2H), 3,80 (s, 3H),
5,95 (d, J = 10Hz, 1H),
6,31 (d, J = 10Hz, 1H), 6,45 (s, 1H),
6,87 (d, J = 9Hz, 2H),
7,18 (d, J = 9Hz, 2H),
7,59 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 355 $[M+1]$ (bp).

Zlúčenina IV-28



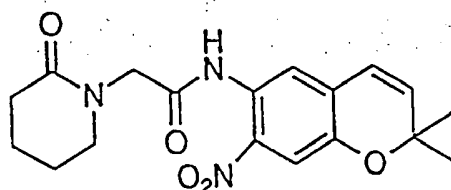
Roztok v dimetylformamide (1 ml) 6-(4'-hydroxybenzoyl)-amino-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (IV-21) (0,1 g, 0,28 mmol), t-butyldimetylsilylchloridu (89 mg, 2,1 ekv.) a imidazolu (75 mg, 4,0 ekv.) sa mieša pri teplote miestnosti počas piatich hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný zvyšok sa zmieša s vodou, extrahuje sa etylacetátom a vysuší sa

bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, čím sa získa žiadaný produkt (0,13 g, 96 % teórie) v podobe hnedastého oleja.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,22 (s, 6H), 0,99 (s, 9H),
1,41 (s, 6H), 3,27 (s, 2H),
5,88 (d, J = 9Hz, 1H),
6,37 (d, J = 10Hz, 1H),
6,86 (d, J = 8Hz, 2H),
7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,46 (s, 1H),
8,33 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 181(bp), 469[M^+].

Zlúčenina IV-29



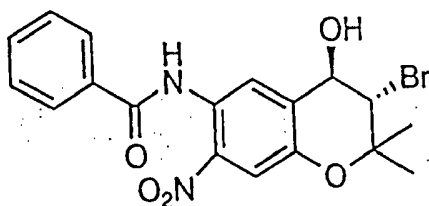
Roztok v dimetylformamide (0,4 ml) delta-valerolaktámu (63 mg, 0,64 mmol) sa zmieša s 60% hydridom sodným (31 mg, 1,2 ekv.) pri teplote miestnosti a mieša sa počas dvoch a pol hodín pri teplote 65°C. Reakčná zmes sa zmieša s 0,5 ml dimetylformamidu a ochladí sa na teplotu 0°C. Pridá sa roztok v dimetylformamide (0,5 ml) 6-(chlóracetylamino)-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (48 mg, 0,16 mmol) a získaná reakčná zmes sa mieša počas štyroch hodín pri teplote miestnosti. Do získanej reakčnej zmesi sa pridá voda, zmes sa extrahuje etylacetátom a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný roztok sa čistí chromatografiou v tenkej vrstve na silikagéli, čím sa získa žiadaný produkt (51 mg, 89 % teórie) v podobe hnedastého oleja.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 6H), 1,80-2,00 (m, 4H),
2,40-2,65 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H),
4,17 (s, 2H), 5,97 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H),
6,34 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H),
7,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H),
10,03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 139(bp), 359[M^+].

Referenčný príklad 2

Príprava 6-(benzoylamino)-3-bróm-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyrán-4-olu (III-I)

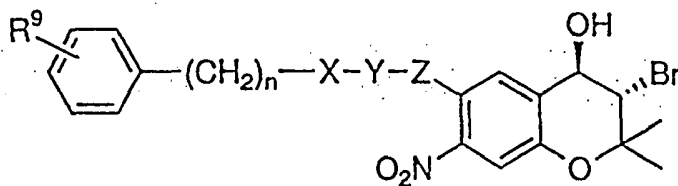


Zmesový roztok dimetylsulfoxidu (DMSO) (15 ml) a vody (1,2 ml) s rozpusteným 6-(benzoylamino)-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránom (IV-I) (570 mg, 1,76 mmol) sa zmieša s imídom N-brómjantárovej kyseliny (688 mg, 2,2 ekv.) a mieša sa počas 23 hodín pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa premyje vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát (3:1), čím sa získa požadovaný produkt (223 mg, 30 % teórie) v podobe žltej amorfnej látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
 4,11 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
 4,19 (bs, 1H), 4,97 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
 7,34-8,04 (m, 6H), 8,95 (s, 1H),
 10,84 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 71(bp), 421 $[M+H]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú spôsobom podľa referenčného príkladu 2 pri použití zlúčenín IV-2 až IV-13 miesto zlúčeniny IV-1.



Zlúčenina	R^9	n	X	Y	Z
III-2	H	1	CO	NH	—
III-3	H	2	CO	NH	—
III-4	m, p - (OMe) $_2$	1	CO	NH	—
III-5	p-OMe	1	CO	NH	—
III-6	p-Me	1	CO	NH	—
III-7	p-Cl	1	CO	NH	—
III-8	H	0	NH	CO	NH
III-9	F	1	CO	NH	—
III-10	NO $_2$	1	CO	NH	—
III-11	m, p - (OMe) $_2$	2	CO	NH	—
III-12	p-OMe	2	CO	NH	—
III-13	m-OMe	1	CO	NH	—

Zlúčenina III-2

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,36 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 3,77 (s, 2H),
4,07 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
4,89 (dd, $J = 9\text{Hz}$, 5Hz, 1H),
7,19-7,34 (m, 5H), 7,46 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,74 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 71(bp), 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina III-3

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (s, 3H), 1,58 (s, 3H),
2,51-3.26 (m, 4H),
4,09 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
4,20 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H),
4,87 (dd, $J = 10\text{Hz}$, 5Hz, 1H),
7,16 (s, 5H), 7,48 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,75 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105(bp), 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina III-4

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,70 (s, 2H), 3,84 (s, 7H),
4,08 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
4,88 (dd, $J = 9\text{Hz}$, 5Hz, 1H),
6,80 (m, 3H), 7,48 (s, 1H),
8,70 (bs, 1H), 9,78 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151(bp), 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina III-5

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

4,06 (d, J = 9Hz, 1H), 4,31 (bs, 1H),
4,98 (d, J = 9Hz, 1H),
6,17-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H)
8,70 (s, 1H), 9,76 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 465[M+H]⁺.

Zlúčenina III-6

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,42 (s, 3H),
2,18 (s, 3H), 3,54 (s, 3H),
3,90 (d, J = 9Hz, 1H),
4,73 (d, J = 9Hz, 1H),
7,00 (s, 4H), 7,33 (s, 1H)
8,58 (s, 1H), 9,62 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 105(bp), 449[M+H]⁺.

Zlúčenina III-7

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,48 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,81 (s, 2H),
4,16 (d, J = 10Hz, 1H),
5,00 (d, J = 10Hz, 1H),
7,35 (s, 4H), 7,60 (s, 1H)
8,80 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 125(bp), 469[M+H]⁺.

Zlúčenina III-8

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,31 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,99 (d, J = 9Hz, 1H),
4,73 (d, J = 9Hz, 1H),
6,96-7,71 (m, 7H), 8,55 (s, 1H),
9,40 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 71, 319, 436[M+H]⁺ (bp).

Zlúčenina III-9

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,74 (s, 2H),
4,07 (d, J = 9Hz, 1H),
4,17 (d, J = 5Hz, 1H),
4,88 (dd, J = 5Hz, 9Hz, 1H),
6,84-7,45 (m, 4H), 7,49 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,84 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 109(bp), 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t.t. 153-156 $^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina III-10

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
3,25 (d, J = 5Hz, 1H),
3,87 (s, 2H), 4,08 (d, J = 10Hz, 1H),
4,89 (dd, J = 5Hz, 10Hz, 1H),
7,35-7,68 (m, 3H), 8,03-8,35 (m, 2H),
8,70 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 136(bp), 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t.t. 171-174 $^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina III-11

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
2,50-3,17 (m, 4H), 3,80 (s, 6H),
3,87 (bs, 1H), 4,08 (d, J = 10Hz, 1H),
4,90 (dd, J = 4Hz, 10Hz, 1H),
6,69 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,73 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 185(bp), 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina III-12

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
2,50-3,20 (m, 4H), 3,74 (s, 3H),
4,10 (d, J = 9Hz, 1H), 4,30 (bs, 1H),

4,90 (dd, $J = 4\text{Hz}, 9\text{Hz}$, 1H),
6,65-7,25 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 479[M+H]⁺, t.t. 169-171 °C.

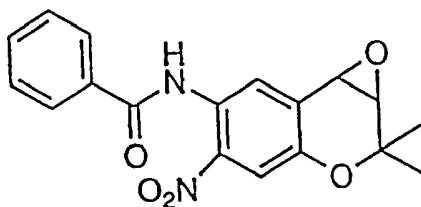
Zlúčenina III-13

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,34 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H),
4,03 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
4,32 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H),
4,85 (dd, $J = 5\text{Hz}, 9\text{Hz}$, 1H),
6,65-6,97 (m, 3H), 7,09-7,42 (m, 1H),
7,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,80 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 465[M+H]⁺, t.t. 141-142 °C.

Referenčný príklad 3

Príprava 6-(benzoylamino)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (II-I)



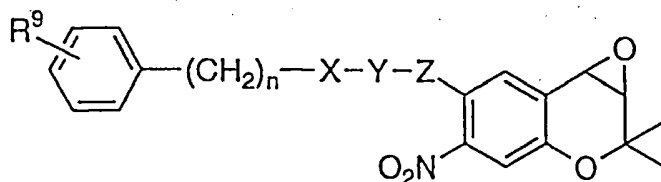
Zmesový roztok 1,4-dioxánu (5 ml) a vody (2,5 ml) s rozpusteným 6-(benzoylamino)-3-bróm-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyrán-4-olom (III-I) (223 mg, 0,53 mmol) sa pridá do roztoku hydroxidu sodného (25,5 mg, 1,2 ekv.) a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa premyje vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný produkt sa čistí stĺpcovou chromato-

grafiou na silikagéli pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát (4:1), čím sa získa požadovaný produkt (147 mg, 81 % teórie) v podobe žltej pevnej látky.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
3,05 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
3,98 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
7,40-8.10 (m, 6H), 8,97 (s, 1H).

MS (FAB) m/z : 105(bp), 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú spôsobom podľa referenčného príkladu 3 pri použití zlúčenín III-2 až III-13 miesto zlúčeniny III-1.



zlúčenina	R^9	n	X	Y	Z
II-2	H	1	CO	NH	-
II-3	H	2	CO	NH	-
II-4	m, p - $(\text{OMe})_2$	1	CO	NH	-
II-5	p-OMe	1	CO	NH	-
II-6	p-Me	1	CO	NH	-
II-7	p-Cl	1	CO	NH	-
II-8	H	0	NH	CO	NH
II-9	F	1	CO	NH	-
II-10	NO_2	1	CO	NH	-
II-11	m, p - $(\text{OMe})_2$	2	CO	NH	-
II-12	p-OMe	2	CO	NH	-
II-13	m-OMe	1	CO	NH	-

Zlúčenina II-2

MS (FAB) m/z: 237(bp), 355[M+H]⁺.

Zlúčenina II-3

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,25 (s, 3H), 1,35 (s, 3H),
2,53-3,25 (m, 4H),
3,46 (d, J = 4Hz, 1H),
3,87 (d, J = 4Hz, 1H),
7,15 (s, 5H), 7,48 (s, 1H)
8,66 (s, 1H), 9,85 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 105(bp), 369[M+H]⁺.

Zlúčenina II-4

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,47 (d, J = 4Hz, 1H),
3,67 (s, 2H), 3,75-3,98 (m, 7H),
6,78 (s, 3H), 7,41 (s, 1H)
8,65 (s, 1H), 9,87 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 151(bp), 415[M+H]⁺.

Zlúčenina II-5

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,53 (s, 3H),
3,50 (d, J = 4Hz, 1H),
3,68 (s, 2H), 3,74 (s, 3H),
3,90 (d, J = 4Hz, 1H),
6,77-7,37 (m, 4H), 7,49 (s, 1H)
8,72 (s, 1H), 9,93 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺.

Zlúčenina II-6

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,22 (s, 3H), 1,56 (s, 3H),

2,33 (s, 3H), 3,47 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,72 (s, 2H), 3,90 (d, J = 4Hz, 1H),
7,18 (s, 4H), 7,50 (s, 1H),
8,74 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 105(bp), 369[M+H]⁺.

Zlúčenina II-7

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,47 (d, J = 4Hz, 1H), 3.71 (s, 2H),
3,88 (d, J = 4Hz, 1H),
7,23 (s, 4H), 7,48 (s, 1H)
8,67 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 125(bp), 389[M+H]⁺.

Zlúčenina II-8

MS (FAB) m/z: 237(bp), 356[M+H]⁺.

Zlúčenina II-9

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,50 (d, J = 4Hz, 1H),
3,74 (s, 2H), 3,88 (d, J = 4Hz, 1H),
6,80-7.45 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,69 (s, 1H), 9,94 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 109(bp), 373[M+H]⁺.

Zlúčenina II-10

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,50 (d, J = 5Hz, 1H),
3,87-3.93 (m, 3H), 7,40-8,70 (m, 6H),
10,15 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 83(bp), 399[M⁺].

Zlúčenina II-11

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
2,53-3,18 (m, 4H),
3,48 (d, J = 4Hz, 1H),
3,82 (s, 6H), 3,89 (d, J = 4Hz, 1H),
6,71 (s, 3H), 7,49 (s, 1H),
8,67 (s, 1H), 9,87 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 151(bp), 429[M+H]⁺, t.t. 93-95 °C.

Zlúčenina II-12

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,23 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,47-3,17 (m, 4H),
3,46 (d, J = 4Hz, 1H),
3,61 (s, 3H), 3,87 (d, J = 4Hz, 1H),
6,57-7.22 (m, 4H), 7,47 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,82 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 71(bp), 399[M+H]⁺, t.t. 136-137 °C.

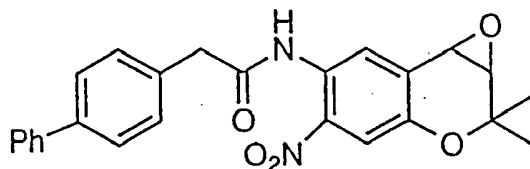
Zlúčenina II-13

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,48 (d, J = 4Hz, 1H),
3,76 (s, 3H), 3,88 (d, J = 4Hz, 1H),
6,60-6.98 (m, 3H), 7,08-7,40 (m, 1H),
7,42 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺.

Referenčný príklad 4

Príprava 6-(4'-fenylfenylacetylamo)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-
2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (II-14)

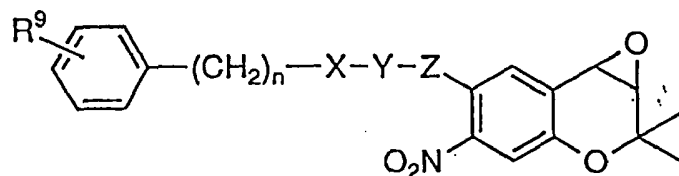


Roztok chloroformu (10 ml) zlúčeniny IV-15 (1,6 g, 3,86 mmol) sa zmieša s 3-chlórperoxybenzoovou kyselinou (1,46 g, 2,2 ekv.) a mieša sa počas štyroch hodín pri teplote 0°C a potom počas 24 hodín pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá vodný nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného, zmes sa extrahuje chloroformom a organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát (3:1), čím sa získa požadovaný produkt (1,47 g, 89 % teórie) v podobe blede žltej amorfnej látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,47 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
3,79 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
7,19-7,74 (m, 10H), 8,75 (s, 1H),
9,92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 167(bp), 430[M^+], mp. t.t. 174 °C .

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú spôsobom podľa referenčného príkladu 4 pri použití zlúčenín IV-14 až IV-20 miesto zlúčeniny IV-15.



zlúčenina	R ⁹	n	X	Y	Z
II-15	o-OMe	1	CO	NH	-
II-16	p-NHAc	1	CO	NH	-

Zlúčenina II-15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
 3,45 (d, J = 4Hz, 1H),
 3,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H),
 3,87 (d, J = 4Hz, 1H),
 6,73-7,43 (m, 4H), 7,45 (s, 1H),
 8,71 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺, t.t. 134-135 °C.

Zlúčenina II-16

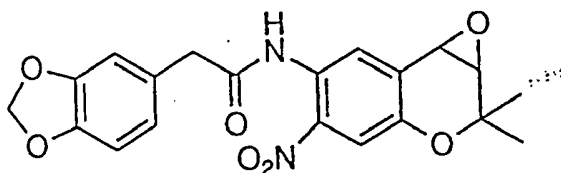
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,19 (s, 3H),
 3,53 (d, J = 4Hz, 1H),
 3,77 (s, 2H), 3,95 (d, J = 4Hz, 1H),
 7,20 (bs, 1H), 7,31 (d, J = 8Hz, 2H),
 7,56-7,59 (m, 3H), 8,82 (s, 1H),

10,04 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 106(bp), 412[M+H]⁺.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 4 pri použití zlúčenín IV-22 miesto zlúčeniny IV-15.

Zlúčenina II-17

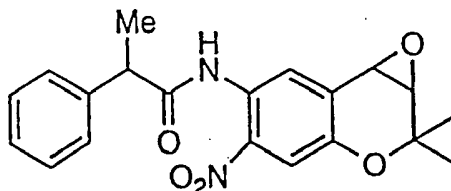


¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,22 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,45 (d, J = 4Hz, 1H), 3,64 (s, 2H),
3,88 (d, J = 4Hz, 1H), 5,91 (s, 2H),
6,73 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 135(bp), 399[M+H]⁺, t.l. 146-147 °C.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 4 pri použití zlúčenín IV-23 miesto zlúčeniny IV-15.

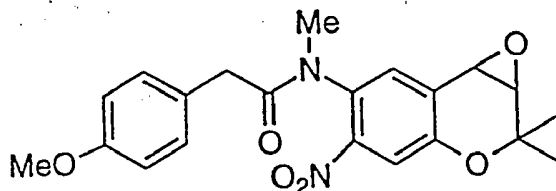
Zlúčenina II-18



^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
1,61 (d, J = 7Hz, 3H),
3,46 (d, J = 4Hz, 1H),
3,78 (q, J = 7Hz, 1H),
3,85 (d, J = 4Hz, 1H),
7,18-7,41 (m, 5H), 7,44 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,94 (bs, 1H).
MS (EI) m/z : 105(bp), 368[M^+].

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 4 pri použití zlúčenín IV-26 miesto zlúčeniny IV-15.

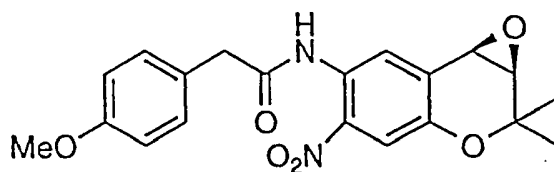
Zlúčenina II-19



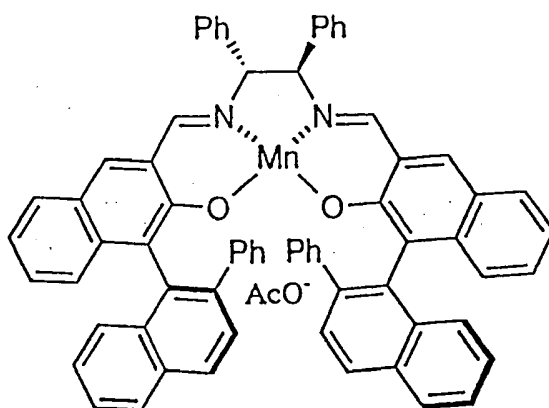
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3H), 1,63 (s, 3H),
3,21 (s, 3H), 3,24-3,81 (m, 7H),
6,76-6,87 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 2H),
7,02 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).
MS (EI) m/z : 352(bp), 398[M^+].

Referenčný príklad 5

Príprava 6-(4'-metoxyfenylacetylamino)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (II-20)



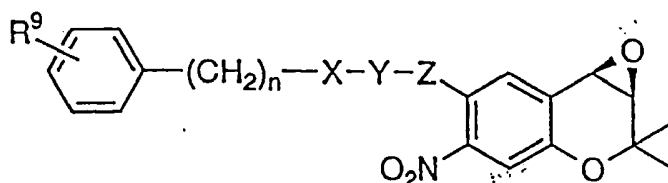
Roztok v etylacetáte (180 ml) zlúčeniny IV-5 (3,5 g, 9,5 mmol) sa zmieša s komplexnou zlúčeninou mangánu (zlúčenina 45) (492, mg, 5 mol %) a s fenylpyridín-N-oxidom (162,7 mg, 10 mol %). Teplota sa zníži na 0°C, reakčná zmes sa zmieša s roztokom (6,35 ml, 1,1 ekv.) chlórnanu sodného (1,645 mol/l) a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 0°C. Do reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organické vrstvy sa spoja, premyjú sa vodným nasýteným roztokom chloridu solného a vysušia bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát (3:1), čím sa získa požadovaný produkt (2,69 g, 74 % teórie) v podobe žltých kryštálov.



(45)

Spektrálne hodnoty dokonale súhlasia s hodnotami pre zlúčeninu II-5.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 4 pri použití zlúčenín IV-16 miesto zlúčeniny IV-5.



Zlúčenina	R ⁹	n	X	Y	Z
II-21	p-OEt	1	CO	NH	-
II-22	p-OTBDMS	1	CO	NH	-
II-23	o-Ph	1	CO	NH	-
II-24	m-Ph	1	CO	NH	-

TBDMS: terc.-butyldimetylsilyl

Zlúčenina II-21

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7Hz, 3H),
1,58 (s, 3H), 3,48 (d, J = 4Hz, 1H),
3,69 (s, 2H), 3,90 (d, J = 4Hz, 1H),
4,00 (q, J = 7Hz, 2H),
6,77-7,36 (m, 4H), 7,50 (s, 1H),
8,74 (s, 1H), 9,94 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 107(bp), 398[M⁺], : t. t. 101-103 °C.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-28 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-22

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,21 (s, 6H), 1,00 (s, 9H),
1,33 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,47 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,90 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H),
6,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H),
7,15 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H),
7,94 (s, 1H), 8,70 (s, 1H),
9,89 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 220(bp), 485[M^+].

$[\alpha]^{20} + 4.0^\circ$ (CHCl_3).

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-18 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-23

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
3,52 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3,80 (s, 2H),
3,91 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
7,26-7.44 (m, 9H),
7,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H),
9,85 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 167(bp), 430[M^+].

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-19 miesto zlúčeniny IV-5.

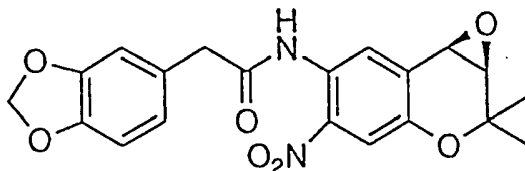
Zlúčenina II-24

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,23 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
3,52 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3,87 (s, 2H),
3,94 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
7,52-7,62 (m, 10H),
8,83 (s, 1H), 10,11 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 167(bp), 431[M+].

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-22 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-25

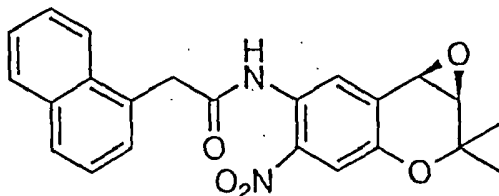


^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 3H), 1,58 (s, 3H),
3,50 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3,68 (s, 2H),
3,92 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 5,95 (s, 2H),
6,78 (s, 3H), 7,53 (s, 1H),
8,77 (s, 1H), 9,99 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 135(bp), 398[M $^+$], t.t. 135-138 $^{\circ}\text{C}$.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-24 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-26

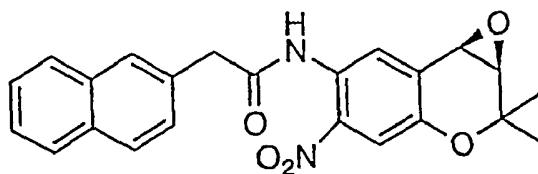


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
3,48 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
3,90 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
4,26 (s, 2H), 7,38-8,09 (m, 8H),
8,78 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 141(bp), 404[M^+].

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-25 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-27

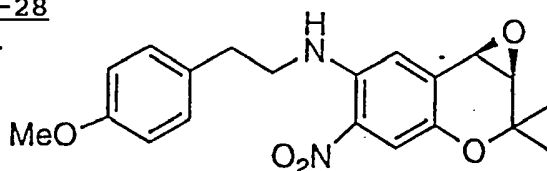


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,45 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
3,87 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H),
3,91 (s, 2H), 7,17-7,97 (m, 8H),
8,74 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 141(bp), 404[M^+], t.t. 140-142 $^{\circ}\text{C}$.

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-27 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-28

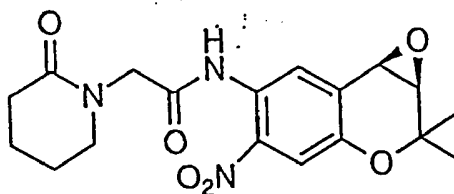


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,56 (s, 3H),
 2,96 (t, J = 7Hz, 2H),
 3,49 (d, J = 4Hz, 1H),
 3,51-3,53 (m, 2H), 3,79 (s, 3H),
 3,84 (d, J = 4Hz, 1H),
 6,83-6,88 (m, 2H),
 7,18 (d, J = 8Hz, 2H), 7,62 (s, 1H),
 7,87 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 370 [M^+] (bp).

Nasledujúce zlúčenina sa získa spôsobom podľa referenčného príkladu 5 pri použití zlúčenín IV-29 miesto zlúčeniny IV-5.

Zlúčenina II-29



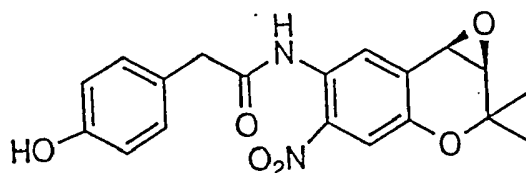
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
 1,80-2,00 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 2H),

3,32-3,45 (m, 2H),
3,50 (d, J = 4,2Hz, 1H),
3,92 (d, J = 4,2Hz, 1H),
4,17 (s, 2H), 7,51 (s, 1H),
8,71 (s, 1H), 10,40 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 140(bp), 375[M⁺].

Referenčný príklad 6

Zlúčenina II-30



Roztok v tetrahydrofuráne (0,39 ml) 6-(4-(t-butyl-dimethylsilyloxy)benzoylamino)-3,4-diepoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (II-22) (39 mg, 0,08 mmol) a tetrabutylamóniumfluoridu (1,0 ml) v tetrahydrofuráne (0,12 ml, 1,5 ekv.) sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 0°C a počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Do získanej reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí chromatografiou v tenkej vrstve na silikagéli (pri použití ako elučného činidla systému hexán: etylacetát, 3:1), čím sa získa požadovaný produkt (24 mg, 81 % teórie) v podobe žltého oleja.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
3,53 (d, J = 4Hz, 1H), 3,74 (s, 2H),
3,94 (d, J = 4Hz, 1H),
6,88 (d, J = 8Hz, 2H),
7,20 (d, J = 8Hz, 2H),

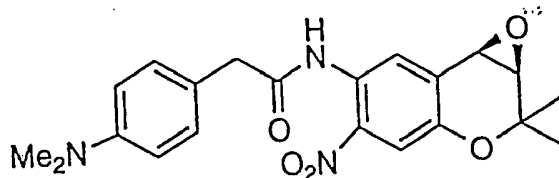
7,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H),
10,04 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 370[M⁺](bp).

[α]²⁰ +3.8° (CHCl₃).

Referenčný príklad 7

Zlúčenina II-31



Zmesový roztok 1,4-dioxánu (152 ml) a vody (76 ml) s rozpusteným 6-acetoamido-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránom (pripraveným spôsobom, ktorý opísal J.M. Evans a kol., J. Med. Chem. 27, str. 1127, 1984) (7,6 g, 27 mmol) a s hydroxidom sodným (5,6 g, 5 ekv.) sa mieša počas štyroch hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa neutralizuje kyselinou chlorovodíkovou, zriedi sa nasýtený vodným soľným roztokom, extrahuje sa etylacetátom a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný produkt sa prekryštalizuje zo zmesi etanolu a hexánu, čím sa získa 6-amino-3,4-epoxy-3,4-dihydro-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyrán (1,4 g, 22 % teórie) v podobe oranžových kryštálov.

Roztok v metylénchloride (1,0 ml) 4-dimetylaminofenyl-octovej kyseliny (0,10 g, 0,56 mmol) a dimetylformamid (0,01 ml) sa zmieša s tionylchloridom (0,7 g, 1 ekv.) a mieša sa počas dvoch hodín pri teplote 0°C. Reakčná zmes sa zmieša pri teplote 0°C s trietylaminom (0,08 ml, 1 ekv.) a mieša sa počas 10 minút pri teplote 0°C. Do miešaného roztoku sa pridá

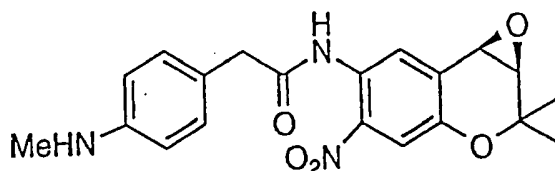
po kvapkách roztok v dimetylformamide (0,7 ml) 6-amino-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (66 mg, 0,28 mmol) a 60% hydroxid sodný (12 mg, 0,31 mmol) v priebehu 10 minút pri teplote 0°C a reakčná zmes sa mieša počas dvoch hodín pri teplote 0°C. Do reakčnej zmesi sa pridá voda, zmes sa extrahuje a organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí chromatografiou v tenkej vrstve na silikagéli (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát (3:1), čím sa získa požadovaný produkt (25 mg, 22 % teórie) v podobe svetle hnedého oleja.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,97 (s, 6H),
3,53 (d, J = 4Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,95 (d, J = 4Hz, 1H),
6,77 (d, J = 7Hz, 2H),
7,20 (d, J = 7Hz, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H),
10,03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 397 $[M^+]$ (bp).

Referenčný príklad 8

Zlúčenina II-32



Zmesový roztok tetrahydrofuránu (0,24 ml) a metanolu (0,18 ml) s rozpusteným 6-(4-N,N-dimetylaminofenylacetylami-
no)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyrá-
nom (II-31) (30 mg, 0,075 mmol) a s oxidom draselným (36 mg,
8,5 ekv.) sa zmieša s tetrahydrofuránovým (0,04 ml) roztokom
jódu (43 mg, 2,3 ekv.) pri teplote 0°C a mieša sa pri teplote
0°C počas šiestich hodín. Do reakčnej zmesi sa pridá metylén-
chlorid (5 ml), nerozpustné podiely sa odfiltrujú, do filtrátu
sa pridá vodný 15% roztok tiosulfátu sodného, reakčná zmes sa
extrahuje metylénchloridom a vysuší sa bezvodým síranom sod-
ným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí chromatogra-
fiou v tenkej vrstve na silikagéli, čím sa získa požadovaný
produkt (13 mg, 45 % teórie) v podobe žltého oleja.

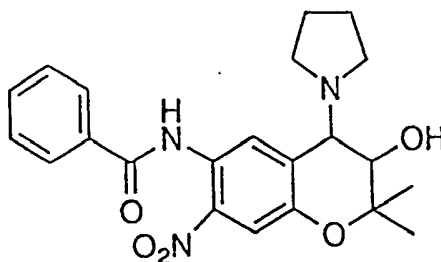
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,85 (s, 3H),
3,53 (d, J = 4Hz, 1H), 3,69 (s, 2H),
3,95 (d, J = 4Hz, 1H),
6,66 (d, J = 7Hz, 2H),
7,16 (d, J = 7Hz, 2H), 7,58 (s, 1H),
8,82 (s, 1H), 10,03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 120(bp), 383[M⁺].

[α]_D²⁵ -6.0° (CHCl₃).

Príklad I-1

Príprava trans-6-(benzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-
nitro-4-(1-pyrodinyl)-2H-1-benzopyrán-4-olu



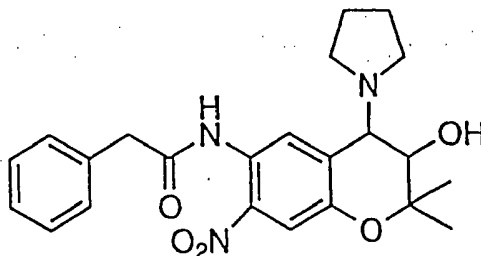
Roztok v etanole (5 ml) 6-(benzoylamino)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (II-1) (147 mg, 0,43 mmol) sa zmieša s pyrrolidínom (0,07 ml) a zahrievaním sa udržiava na teplote spätného toku počas dvoch hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, zmes sa skoncentruje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát 3:1), čím sa získa požadovaný produkt (40,3 mg, 23 % teórie) v podobe hnedej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 3H), 1,53 (s, 3H),
1,79-2,14 (m, 4H),
2,84-3,29 (m, 5H),
3,57 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
4,04 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
7,34-8,03 (m, 6H),
8,88 (s, 1H), 11,08 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105(bp), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad I-2

Príprava trans-6-(fenylacetylamin)-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-4-(1-pyrrolidyl)-2H-1-benzopyrán-4-olu

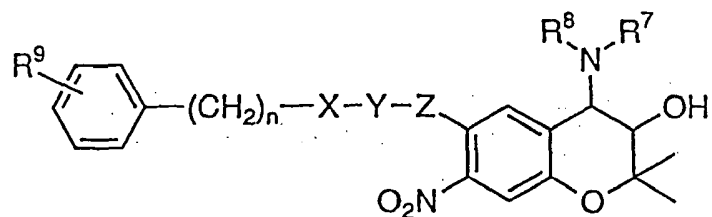


Roztok v etanole (3 ml) zlúčeniny II-2 (100 mg, 0,28 mmol) sa zmieša s pyrolidínom a varí sa pod spätným chladičom počas 45 minút. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a skoncentruje sa. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (pri použití ako elučného činidla systému hexán:etylacetát 2:1), čím sa získa požadovaný produkt (47,8 mg, 40 % teórie) v podobe žltého prášku.

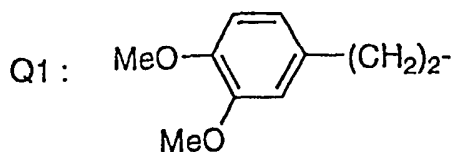
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
1,85-2,20 (m, 4H),
2,90-3,30 (m, 5H),
3,59 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 3,83 (s, 2H),
4,03 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
7,23 (s, 1H), 7,35 (s, 5H),
7,54 (s, 1H), 8,70 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 95(bp), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín II-2 až II-13 miesto zlúčeniny II-2.



zlúčenina	R ⁹	n	X	Y	Z	R ⁷	R ⁸
I-3	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-4	H	1	CO	NH	-	Q1	H
I-5	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-	Et	H
I-6	H	2	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-7	H	2	CO	NH	-	Et	H
I-8	H	0	NH	CO	NH	-(CH ₂) ₄ -	
I-9	p-OMe	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-10	p-OMe	1	CO	NH	-	Et	H
I-11	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-12	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-13	p-Me	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-14	p-Cl	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-15	p-F	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-16	m, p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-	Et	H
I-17	p-OMe	2	CO	NH	-	Et	H
I-18	p-OMe	2	CO	NH	-	i-Pr	H
I-19	p-OMe	2	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-20	p-OMe	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-21	p-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-22	p-OMe	1	CO	NH	-	Me	Me
I-23	m-OMe	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	
I-24	m-OMe	1	CO	NH	-	Et	H
I-25	m-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H



Príklad I-3

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,80-2,10 (m, 4H),
2,80-3.26 (m, 4H),
3,01 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,17 (s, 2H), 3,83 (s, 6H),
3,95 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,80 (s, 3H), 7,48 (s, 1H),
8,60 (s, 1H), 9,87 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151(bp), 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad I-4

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,15 (s, 3H), 1,46 (s, 3H),
2,24-3,12 (m, 6H),
3,42 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,66 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,74 (s, 2H), 3,80 (s, 6H),
6,69 (s, 3H), 7,30 (s, 5H),
7,47 (s, 1H), 8,56 (s, 1H),
9,82 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 85(bp), 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad I-5

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,99-1,39 (m, 6H),
1,49 (s, 3H), 2,28-2,95 (m, 4H),
3,50-4,07 (m, 10H),
6,69-6,89 (m, 3H),
7,45 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H),
9,95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151(bp), 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad I-6

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,49 (s, 3H),
1,72-2,07 (m, 4H), 2,47-3,27 (m, 9H),
3,52 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,96 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
7,13 (s, 5H), 7,51 (s, 1H),
8,58 (s, 1H), 9,82 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z : 105(bp), 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad I-7

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,16 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,20 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,25-3,31 (m, 8H),
3,46 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,67 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
7,17 (s, 5H), 7,50 (s, 1H),
8,60 (s, 1H), 9,87 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z : 105(bp), 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad I-8

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H), 1,48 (s, 3H),
2,62-3,31 (m, 5H),
3,51 (d, $J = 10\text{Hz}$),
3,90 (d, $J = 10\text{Hz}$),
6,75-7,74 (m, 7H), 8,41 (s, 1H),
9,42 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z : 96, 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (bp).

Příklad I-9

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,79-2,12 (m, 4H), 2,69-3,25 (m, 5H),
3,53 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 3,70 (s, 2H),

3,80 (s, 3H), 2,96 (d, J = 10Hz, 1H),
6,80-7,38 (m, 4H), 7,54 (s, 1H),
8,71 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z: 121(bp), 456[M+H]⁺.

Príklad I-10

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,16 (t, J = 7Hz, 3H),
1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
2,25-3,02 (m, 4H),
3,47 (d, J = 10Hz, 1H),
3,70 (d, J = 10Hz, 1H),
3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
6,79-7,38 (m, 4H), 7,53 (s, 1H),
8,69 (s, 1H), 9,93 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z: 121(bp), 430[M+H]⁺.

Príklad I-11

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,99-1,40 (m, 9H),
1,47 (s, 3H), 2,14-2,68 (m, 2H),
3,04-3,61 (m, 3H), 3,68 (s, 2H),
3,85 (s, 6H), 6,83 (s, 3H),
7,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H),
9,94 (bs, 1H),

MS (FAB) m/z: 151(bp), 474[M+H]⁺.

Príklad I-12

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,25-0,68 (m, 4H),
1,21 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
1,99-2,98 (m, 3H),
3,56 (d, J = 10Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,74 (d, J = 10Hz, 1H),

3,86 (s, 6H), 6,83 (s, 3H),
7,49 (s, 1H), 8,76 (s, 1H),
9,91 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 151(bp), 472[M+H]⁺.

Príklad 1-13

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,19 (s, 3H), 1,48 (s, 3H),
1,75-2,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H),
2,75-3,25 (m, 5H),
3,49 (d, J = 10Hz, 1H),
3,67 (s, 2H), 3,91 (d, J = 10Hz, 1H),
7,11 (s, 4H), 7,46 (s, 1H),
8,62 (s, 1H), 9,83 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 105(bp), 440[M+H]⁺.

Príklad 1-14

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,75-2,17 (m, 4H), 2,72-3,22 (m, 5H),
3,52 (d, J = 10Hz, 1H), 3,72 (s, 2H),
4,00 (d, J = 10Hz, 1H),
7,04-7,44 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
8,63 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 125(bp), 460[M+H]⁺.

Príklad 1-15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,22 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
1,78-2,10 (m, 4H), 2,70-2,85 (m, 5H),
3,54 (d, J = 10Hz, 1H), 3,74 (s, 2H),
3,97 (d, J = 10Hz, 1H),
6,85-7,50 (m, 4H), 7,54 (s, 1H),
8,67 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 185, 444[M+H]⁺.

Príklad I-16

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,18 (t, J = 7Hz, 3H), 1,21 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,35-3,22 (m, 8H),
3,40-4,00 (m, 8H), 6,71 (s, 3H),
7,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),
9,89 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 151, 474[M+H]⁺.

Príklad I-17

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,28 (t, J = 7Hz, 3H), 1,21 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,39-3,19 (m, 7H),
3,40-3,87 (m, 5H), 6,67-7,28 (m, 4H),
7,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H),
9,88 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 444[M+H]⁺.

Príklad I-18

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,08-1,32 (m, 9H), 1,48 (s, 3H),
2,16-3,61 (m, 8H), 3,73 (s, 3H),
6,63-7,26 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,86 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 458[M+H]⁺, t.t. 109-111 °C.

Príklad I-19

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,27 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
1,80-2,20 (m, 4H), 2,50-3,35 (m, 9H),
3,57 (d, J = 10Hz, 1H), 3,78 (s, 3H),
4,00 (d, J = 10Hz, 1H),
6,66-7,30 (m, 4H), 7,55 (s, 1H),

8,65 (s, 1H), 9,89 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 470[M+H]⁺.

Príklad I-20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,08-1,33 (m, 9H), 1,48 (s, 3H),
2,14-2,70 (m, 2H), 3,06-3,64 (m, 3H),
3,72 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
6,81-7.42 (m, 4H),
7,52 (s, 1H), 8,55 (s, 1H),
9,97 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 444[M+H]⁺, t.t. 115-117 °C.

Príklad I-21

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,25-0.65 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,07-2,95 (m, 3H),
3,68 (m, 2H), 3,73 (s, 3H),
3,81 (s, 3H), 6,77-7,45 (m, 4H),
7,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H),
9,97 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 442[M+H]⁺.

Príklad I-22

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
2,50 (s, 6H), 2,97 (bs, 1H),
3,59-3.94 (m, 7H), 6,81-7.44 (m, 4H),
7,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H),
9,97 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 430[M+H]⁺, t.t. 156-158 °C.

Príklad I-23

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,76-2,10 (m, 4H), 2,50-3,22 (m, 5H),
3,51 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 3,72 (s, 2H),
3,80 (s, 3H), 3,96 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,70-7,00 (m, 3H), 7,12-7,48 (m, 1H),
7,50 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad I-24

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,15 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,18 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,36-2,96 (m, 4H),
3,55-3,91 (m, 7H),
6,66-7,01 (m, 3H), 7,14-7,46 (m, 1H),
7,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,91 (bs, 1H).

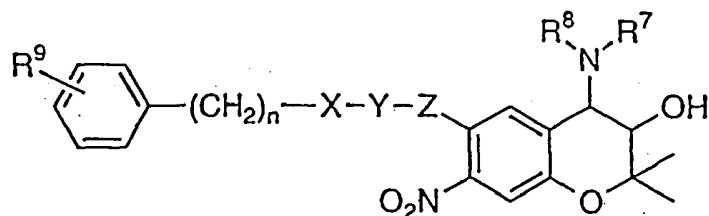
MS (FAB) m/z : 121(bp), 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t.r.$ 106-109 $^\circ\text{C}$.

Príklad I-25

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,66 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,08-2,82 (m, 3H),
3,62-3,92 (m, 2H), 3,72 (s, 2H),
3,79 (s, 3H), 6,67-6,97 (m, 3H),
7,12-7,32 (m, 1H), 7,48 (s, 1H),
8,67 (s, 1H), 9,90 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 185(bp), 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-10 a II14 až II-16 miesto zlúčeniny II-2.



Zlúčenina	R ⁹	n	X	Y	Z	R ⁷	R ⁸
I-26	o-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-27	p-Ph	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-28	p-NO ₂	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	H
I-29	p-NO ₂	1	CO	NH	-	Et	H
I-30	p-NO ₂	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-31	p-NO ₂	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-32	p-NHAc	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-33	p-NHAc	1	CO	NH	-	Et	H

Príklad I-26

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,20-0,67 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
 1,49 (s, 3H), 2,17-2,94 (m, 3H),
 3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,86 (s, 3H),
 6,73-7,44 (m, 3H), 7,48 (s, 1H),
 8,78 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 442[M+H]⁺.

Príklad I-27

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,30-0,62 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),

1,50 (s, 3H), 2,15-2,70 (m, 3H),
3,62 (m, 2H), 3,79 (s, 2H),
7,15-7,70 (m, 10H), 8,80 (s, 1H),
9,99 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 109(bp), 524[M+H]⁺.

Príklad I-28

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,21 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
1,19-1,96 (m, 4H); 2,92-2,94 (m, 2H),
3,07-3,11 (m, 2H), 3,22 (s, 1H),
3,57 (d, J = 10Hz, 1H), 3,89 (s, 2H),
3,98 (d, J = 10Hz, 1H),
7,55 (d, J = 8Hz, 2H), 7,63 (s, 1H),
8,27 (d, J = 8Hz, 2H),
8,70 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 471[M⁺] (bp).

Príklad I-29

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,22 (t, J = 7Hz, 3H), 1,26 (s, 3H),
1,58 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 2H),
3,61 (d, J = 10Hz, 1H),
3,75 (d, J = 10Hz, 1H), 3,97 (s, 2H),
7,33 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8Hz, 2H),
8,33 (d, J = 8Hz, 2H), 8,75 (s, 1H),
10,23 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 445[M+H]⁺ (bp).

Príklad I-30

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,41-0,53 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,52 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 1H),
3,65 (d, J = 10Hz, 1H),

3,72 (d, J = 10Hz, 1H), 3,91 (s, 2H),
7,55 (d, J = 9Hz, 2H),
7,64 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9Hz, 2H),
8,84 (s, 1H), 10,20 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 90(bp), 457[M+H]⁺.

Príklad I-31

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,15 (s, 3H), 1,24-1,26 (m, 6H),
1,50 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 2H),
3,60 (d, J = 9Hz, 1H), 3,90 (s, 2H),
7,55 (d, J = 9Hz, 2H), 7,60 (s, 1H),
8,25-8,28 (m, 2H), 8,82 (s, 1H),
10,18 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 185(bp), 459[M+H]⁺.

Príklad I-32

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,41-0,54 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,51 (s,
3H), 2,19 (s, 3H), 2,35-2,37 (m, 1H),
2,92 (s, 1H), 3,64 (d, J = 9Hz, 1H),
3,71 (d, J = 10Hz, 1H), 3,77 (s, 2H),
7,19 (bs, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H),
7,55-7,59 (m, 3H), 8,97 (s, 1H),
10,01 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 106(bp), 469[M+H]⁺.

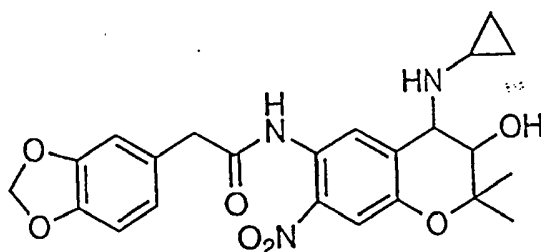
Príklad I-33

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,13-1,17 (m, 3H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H),
2,62-2,77 (m, 2H),

3,55 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
 3,79 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 3,75 (s, 2H),
 7,26-7,31 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 3H),
 8,70 (s, 1H), 9,98 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 457 $[M^+]$ (bp).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
 II-17 miesto zlúčeniny II-2.

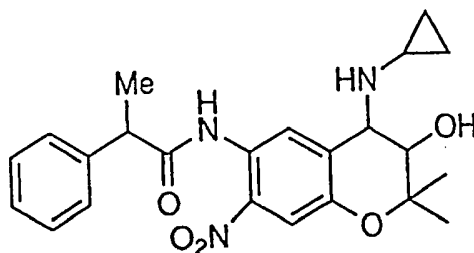


Príklad I-34

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,67 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
 1,50 (s, 3H), 2,16-2,82 (m, 3H),
 3,56-3,77 (m, 4H), 5,90 (s, 2H),
 6,76 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
 8,79 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 135(bp), 456 $[M+H]^+$, t.t. 140-142 °C.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
 II-18 miesto zlúčeniny II-2.

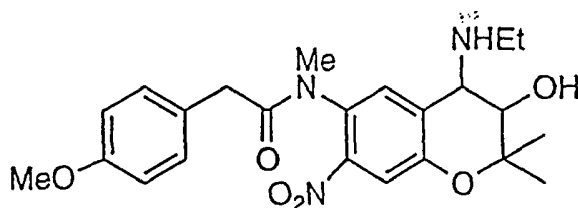


Príklad I-35

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,28-0,65 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,48 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H),
2,15-2,90 (m, 3H), 3,47-4,03 (m, 3H),
7,10-7,40 (m, 5H), 7,47 (s, 1H),
8,80 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105(bp), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-19 miesto zlúčeniny II-2.

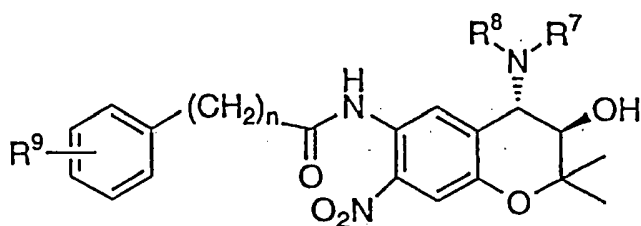


Príklad I-36

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,50 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,25 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,05-2,93 (m, 2H),
3,25-3,65 (m, 10H), 3,71 (s, 3H),
6,60-7,40 (m, 6H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 444 $[\text{M}^+]$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-20 až II-24 a II-30 až II-32 miesto zlúčeniny II-2.



Zlúčenina	R ⁹	n	R ⁷	R ⁸
I-37	p-OMe	1	i-Pr	H
I-38	p-OMe	1	c-Pr	H
I-39	p-OEt	1	c-Pr	H
I-40	p-OTBDMS	1	c-Pr	H
I-41	p-OH	1	c-Pr	H
I-42	p-NMe ₂	1	c-Pr	H
I-43	p-OMe	2	c-Pr	H
I-44	m-OMe	1	c-Pr	H
I-45	m,p-(OMe) ₂	2	c-Pr	H
I-46	p-NO ₂	1	c-Pr	H
I-47	o-Ph	1	c-Pr	H
I-48	m-Ph	1	c-Pr	H
I-49	p-NHMe	1	c-Pr	H

TBDMS:terc.-butyldimetylsilyl

Príklad I-37

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,08-1,32 (m, 9H), 1,47 (s, 3H),
 2,28-2,69 (m, 2H), 3,03-3,57 (m, 3H),
 3,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H),
 6,75-7,35 (m, 4H), 7,45 (s, 1H),
 8,77 (s, 1H),
 9,90 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 444[M+H]⁺, t_r 117-118 °C.

[α]_D²⁵ + 10.69 ° (CHCl₃)

Príklad I-38

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,65 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,10-2,82 (m, 3H),
3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 2H),
3,77 (s, 3H), 6,75-7,37 (m, 4H),
7,52 (s, 1H), 8,80 (s, 1H),
9,91 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121(bp), 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_b 103-104 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -7.53 ° (CHCl_3).

Príklad I-39

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,35-0,60 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,40 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,18-2,80 (m, 3H),
3,68-3,85 (m, 4H),
4,08 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H),
6,78-7,39 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
8,81 (s, 1H), 9,92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 107(bp), 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad I-40

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,24 (s, 6H), 0,48-0,58 (m, 4H),
1,00 (s, 9H), 1,20 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H),
3,65-3,71 (m, 4H),
6,80 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H),
7,15 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H),
7,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H),
9,88 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 524(bp), 542 $[\text{M}^+]$.

Príklad I-41

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,38-0,51 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,33-2,35 (m, 1H),
3,64-3,70 (m, 2H),
3,74 (s, 2H), 6,87 (m, 2H),
7,19 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7,59 (s, 1H),
8,85 (s, 1H), 10,02 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 108(bp), 427[M^+].

Príklad I-42

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,38-0,58 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,36-2,37 (m, 1H),
2,96 (s, 6H), 3,62-3,69 (m, 4H),
6,76 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H),
7,20 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,88 (s, 1H),
10,01 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 122(bp), 455[M^+].

Príklad I-43

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,36-0,53 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,48 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H),
2,70 (m, 2H), 2,98 (m, 2H),
3,62 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,70 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,80 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H),
7,12 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7,58 (s, 1H),
8,81 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 440(bp), 456[M^+].

Príklad I-44

$[\alpha]^{20} -9.0^\circ$ (CHCl_3).

Príklad I-45

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,39-0,56 (m, 4H), 1,26 (s, 3H),
1,52 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 1H),
2,77 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H),
3,03 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H),
3,72 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,74 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),
6,77-6,79 (m, 3H), 7,63 (s, 1H),
8,86 (s, 1H), 10,03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 469(bp), 486 $[\text{M}^+]$.

Príklad I-46

$[\alpha]^{20} -9.8^\circ$ (CHCl_3).

Príklad I-47

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,37-0,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,29-2,34 (m, 1H),
3,64 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,69 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
3,79 (s, 2H), 7,25-7,43 (m, 9H),
7,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H),
9,81 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 470(bp), 488 $[\text{M}^+]$.

$[\alpha]^{25} -2.3^\circ$ (CHCl_3).

Príklad I-48

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,37-0,53 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1H),

3,63 (d, J = 10Hz, 1H),
3,70 (d, J = 10Hz, 1H),
3,85 (s, 2H), 7,24-7,61 (m, 10H),
8,87 (s, 1H), 10,08 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 470(bp), 488[M⁺].

[α] ²⁰ -8.4 ° (CHCl₃).

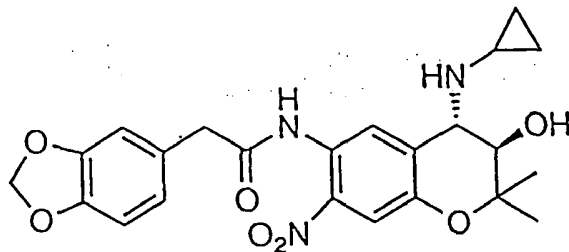
Príklad I-49

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,35-0,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,34-2,39 (m, 1H),
2,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H),
6,59-6,66 (m, 2H),
7,14-7,16 (m, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,88 (s, 1H),
10,01 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 440[M⁺] (bp).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-25 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-50



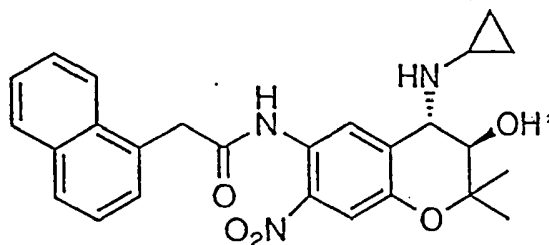
¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,29-0,66 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,09-2,79 (m, 3H),
3,59-3,77 (m, 4H), 5,90 (s, 2H),

6,76 (s, 3H), 7,51 (s, 1H),
8,79 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 135(bp), 455[M⁺].

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-26 miesto zlúčeniny II-2.

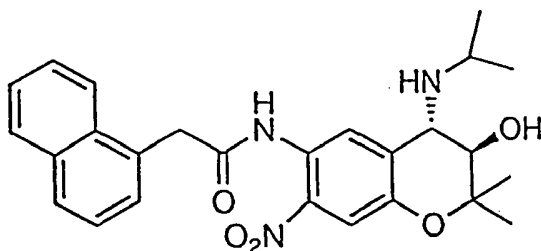
Príklad I-51



¹H NMR (CDCl₃) δ : 0,32-0,62 (m, 4H), 1,12 (s, 3H),
1,43 (s, 3H), 2,32 (m, 1H),
2,84 (m, 1H), 3,57 (m, 2H),
4,17 (s, 2H), 7,32-8.02 (m, 8H),
8,78 (s, 1H), 9,89 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 141(bp), 462[M+H]⁺, mp. 185-188°C.

Príklad I-52

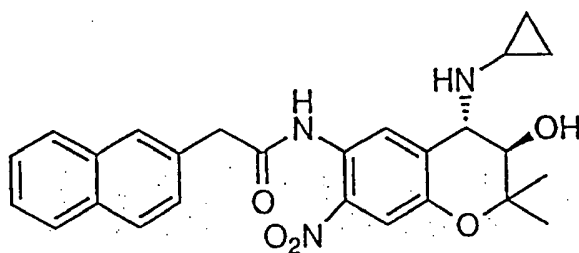


^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,08-1,33 (m, 9H), 1,45 (s, 3H),
2,21-2,66 (m, 2H), 3,01-3,71 (m, 3H),
4,18 (s, 2H), 7,24-8,14 (m, 8H),
8,77 (s, 1H), 9,86 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 141(bp), 463[M^+].

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-27 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-53

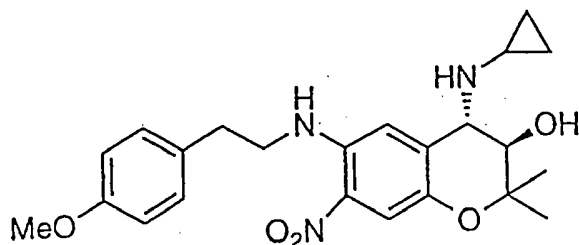


^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,21-0,61 (m, 4H), 1,16 (s, 3H),
1,46 (s, 3H), 2,01-2,71 (m, 3H),
3,61 (m, 2H), 3,89 (s, 2H),
7,14-7,91 (m, 8H), 8,76 (s, 1H),
9,99 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 141(bp), 462[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
II-28 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-54

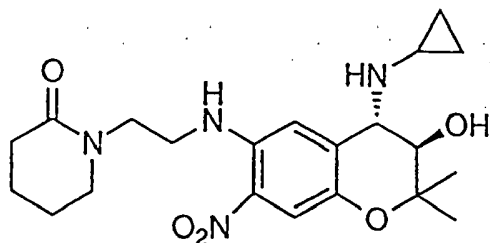


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,39-0,55 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
 1,48 (s, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H),
 2,96 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H),
 3,48-3,53 (m, 2H),
 3,66 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
 3,71 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
 3,79 (s, 3H), 6,85-6,88 (m, 3H),
 7,19 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7,62 (s, 1H),
 7,72-7,75 (m, 1H).

MS (EI) m/z : 428 $[\text{M}^+]$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú pri použití zlúčenín
 II-29 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-55

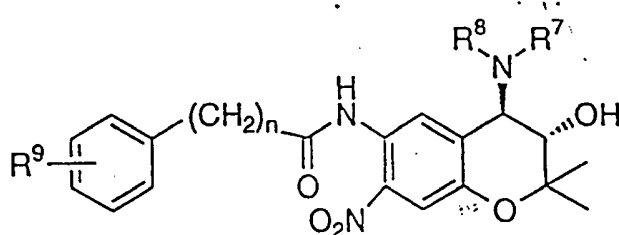


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,44-0,54 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
 1,49 (s, 3H), 1,85-2,05 (m, 4H),
 2,35-2,65 (m, 3H), 3,35-3,55 (m, 2H),

3,66 (s, 2H), 4,20 (s, 2H),
7,54 (s, 1H), 8,78 (s, 1H),
10,37 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 113(bp), 432[M⁺].

[α]_D²⁵ -12,7° (CHCl₃).



Zlúčenina	R ⁹	n	R ⁷	R ⁸
I-56	p-OMe	1	c-Pr	H
I-57	p-OMe	1	i-Pr	H

Príklad I-56

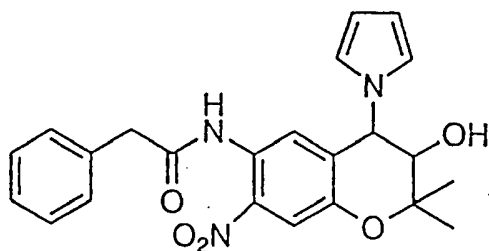
[α]_D²⁵ +7,2° (CHCl₃).

Príklad I-57

[α]_D²⁵ -10,9° (CHCl₃).

Príklad I-58

Príprava trans-6-(fenylacetylamo)-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-
7-nitro-4-(1-pyróllyl)-2H-1-benzopyrán-4-olu

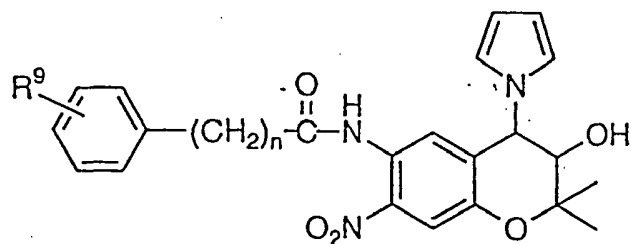


6-(Fenylacetylamino)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyrán (II-2) sa vnesie do etanolového (10 ml) roztoku 6,9% amoniaku a mieša sa v tlakovej sklenenej skúmavke pri teplote 80°C počas štyroch hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a aminoalkohol (117 g) sa získa v podobe hnedého oleje. Aminoalkohol (117 g) sa rozpustí v kyseline octovej (3 ml), pridá sa 2,5-tetrahydrofurán (45 μ l, 1,1 ekv.) a zahrievaním sa udržiava na teplote spätného toku počas dvoch a pol hodín. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti, pridá sa nasýtený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organické vrstvy sa spoja, premyjú sa vodou a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (pri použití ako elučného činidla systému hexán: etylacetát 2:1), čím sa získa požadovaný produkt (50 mg) v podobe oranžových kryštálov. Kryštály sa prekryštalizujú zo systému chloroform/éter, čím sa získa oranžový prášok (39 mg, 29 % teórie) s teplotou topenia 174 až 176°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,26 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
2,46 (bs, 2H), 3,60 (s, 2H),
3,86 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
4,86 (d, 10Hz, 1H), 6,06-6,27 (m, 2H),
6,49-6.69 (m, 2H), 7,21 (s, 5H),
7,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H),
9,46 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú podobným spôsobom ako podľa príkladu I-58 pri použití zlúčeniny II-5 miesto zlúčeniny II-2.



Zlúčenina	R ⁹	n
I-59	p-OMe	1
I-60	p-OMe	2
I-61	m, p-(OMe) ₂	1

Príklad I-59

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
 2,47 (bs, 1H), 3,56 (s, 2H),
 3,74 (s, 3H),
 3,87 (d, J = 10Hz, 1H),
 4,87 (d, J = 10Hz, 1H),
 6,02-6.27 (m, 2H),
 6,48-7.28 (m, 6H), 7,53 (s, 1H),
 7,92 (s, 1H), 9,55 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121(bp), 452[M+H]⁺.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú podobným spôsobom ako podľa príkladu II-12 pri použití zlúčeniny II-5 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-60

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,29 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,32-3,17 (m, 5H),
3,91 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
4,91 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H),
6,14-6,34 (m, 2H), 6,58-6,75 (m, 2H),
7,03-7,35 (m, 5H), 7,59 (s, 1H),
7,90 (s, 1H), 9,54 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 96(bp), 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú podobným spôsobom ako podľa príkladu II-4 pri použití zlúčeniny II-5 miesto zlúčeniny II-2.

Príklad I-61

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,29 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,75 (bs, 1H), 3,59 (s, 2H),
3,87-4,07 (m, 7H),
4,96 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H),
6,17-6,32 (m, 2H), 6,62-6,92 (m, 5H),
7,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H),
9,67 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151(bp), 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Farmaceutické prostriedky

Príklad 1

Tablety

účinná látka	100 g
laktóza	240 g
kryštalický celulóзовý prášok	580 g
kukurličný škrob	330 g
hydroxypropylcelulóza	80 g

vápenatá soľ karboxymetylcelulózy	140 g
stearát horečnatý	30 g
celkom	1500 g

Hore uvedené zložky (celková hmotnosť 1500 g) sa zmiešajú známym spôsobom a tabletujú sa za získania 10000 cukrom potiahnutých tabliet, pričom každá obsahuje 10 ml účinnej látky.

Príklad 2

Kapsuly

účinná látka	100 g
laktóza	400 g
kryštalický celulóзовý prášok	950 g
stearát horečnatý	50 g
celkom	1500 g

Hore uvedené zložky (celková hmotnosť 1500 g) sa zmiešajú známym spôsobom a vnášajú sa do želatínových kapúsl za získania 10000 kapsúl, pričom každá obsahuje 10 ml účinnej látky.

Príklad 3

Mäkké kapsuly

účinná látka	100 g
PEG 400	444 g
triglycerid nasýtenej mastnej kyseliny	1445 g
pepermintový olej	1 g
polysorbát	10 g
celkom	2000 g

Hore uvedené zložky (celková hmotnosť 2000 g) sa zmiešajú známym spôsobom a vnášajú sa do mäkkých želatínových kapsúl číslo 3 za získania 10000 kapsúl, pričom každá obsahuje 10 ml účinnej látky.

Príklad 4

Masť

účinná látka	1,0 g
kvapalný parafín	10,0 g
cetanol	20,0 g
biela vazelína	68,4 g
etylparabán	0,1 g
e-metanol	0,5 g
celkom	100,0 g

Hore uvedené zložky (celková hmotnosť 100 g) sa zmiešajú známym spôsobom za získania masti obsahujúcej v 100 g 1 g účinnej látky.

Príklad 5

Čapíky

účinná látka	10 g
Witepsol H15*	475 g
Witepsol W35*	514 g
Polysorbat 80	1 g
celkom	1000 g

* obchodný názov triglyceridovej zlúčeniny

Hore uvedené zložky (celková hmotnosť 1000 g) sa zmiešajú za roztopenia známym spôsobom a lejú do foriem na čapíky. Po vychladnutí sa získa 1000 čapíkov s hmotnosťou 1 g, pričom každý obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad 6

Injekcie

účinná látka	1 mg
destilovaná voda na vstrekovanie	5 ml

Účinná látka sa rozpustí v destilovanej vode.

Pôsobenie zlúčenín podľa vynálezu na rýchlosť srdca

Usmrtí sa samček morčata Hertley. Rýchlo sa vyberie srdca a izoluje sa pravá artéria zo srdcových komôr. Artéria sa zavesí do orgánovej kúpele obsahujúcej Krebs-Henseleitov roztok prevzdušňovaný zmesou 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého pri teplote 31°C. Aplikované diastolické napätie je 1 g a vyvinuté napätie sa merí izometricky pri použití prevodníka posunu sily. Preparáty sa vyvažujú v kúpeľovom roztoku s nahradzovaním roztoku. Po vyvažovacej perióde sa kumulatívne pridáva izoproterenol na stanovenie maximálnej odozvy. Artéria sa potom premyje a vyvažuje 60 minút s nahradzovaním roztoku. Potom sa každá zlúčenina (10, 30, 100 a 300 μM) kumulatívne pridáva do preparátu. Zaznamenané hodnoty vyjadrujú percentuálne maximálnu odozvu navodenú predchádzajúcim vystavením pôsobeniu izoproterenolu. Ako vyplýva z nasledujúcej tabuľky, skúšané zlúčeniny spôsobujú od koncentrácie závislé negatívne chronotropné pôsobenie.

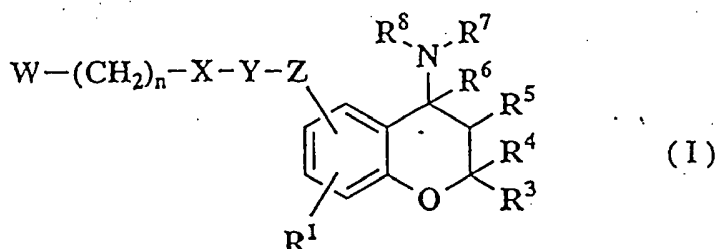
Zlúčenina	Zmena rýchlosti srdca (%)			
	10 μM	30 μM	100 μM	300 μM
I-2	-9,8	-28,1	-37,9	-41,2
I-3	-13,2	-21,5	-31,4	-41,3
I-5	-8,8	-16,9	-30,1	-44,1
I-6	-11,4	-17,5	-32,5	-74,1
I-7	-9,8	-22,9	-49,7	-73,9
I-8	-10,1	-25,6	-65,9	-87,6
I-9	-8,5	-14,6	-25,4	-65,4
I-10	-17,9	-29,2	-50,0	-59,4
I-11	-3,9	-7,9	-19,1	-38,2
I-17	-8,5	-11,9	-14,4	-19,5
I-18	-8,2	-15,8	-27,8	-34,8

Priemyslová využiteľnosť

Derivát chrománu vhodný na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie srdcovej slabosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát chrománu všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, fenylovou skupinou, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je alkoxy skupina substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je cykloalkylová skupina substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovou skupinu,

formamidoskupinu, kyánamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, pričom táto alkylaminoskupina a dialkylaminoskupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou, alebo znamená alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylmočovinovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkyltiomočovinovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylsulfonylaminoskupinu, arylalkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonyloxyskupinu, arylalkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka

v alkylovom podiele, arylmočovinoskupinu, arylalkylmočovinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryltiomočovinoskupinu, arylalkyltiomočovinoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylalkylaminoskupina, diarylalkylaminoskupina, arylkarbonylaminoskupina, arylalkylkarbonylaminoskupina, arylsulfonylaminoskupina, arylalkylsulfonylaminoskupina, arylalkylaminokarbonylová skupina, diarylalkylaminokarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, arylkarbonyloxyskupina, arylalkylkarbonyloxyskupina, arylmočovinoskupina, arylalkylmočovinoskupina, aryltiomočovinoskupina a arylalkyltiomočovinoskupina, kde alkylový podiel má vždy 1 až 6 atómov uhlíka, sú prípadne substituované skupinou symbolu R^{19}

R^2 atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{19} atóm halogénu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovoú skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, ktorá ako taká je sama prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo je skupina symbolu R^{19} substituovaná formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo R^3 a R^4 vytvárajú spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka,

- R^5 hydroxylovú skupinu alebo alkylkarbonyloxyskupinu alebo vytvára väzbu spolu so skupinou symbolu R^6 ,
- R^6 atóm vodíka, alebo vytvára väzbu spolu so skupinou symbolu R^5 ,
- R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^{19} , ďalej znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo znamená skupinu všeobecného vzorca $C(=Y^1)Z^1R^{10}$ alebo $C(=Y^1)R^{10}$, kde znamená Y^1 atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^{11} , kde znamená R^{11} atóm vodíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo alkoxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, Z^1 atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^{13} , kde má R^{13} rovnaký význam ako R^{10} a R^{10} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^{19} , ďalej znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo
- R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo sú prípadne substituované

atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená

l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5,

X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca

$(CH_2)_q Z^1 C(=Y^1)$ alebo $(CH_2)_q C(=Y^1)$

kde znamená q 2, 3 alebo 4 a Z^1 a Y^1 majú hore uvedený význam, alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} ,

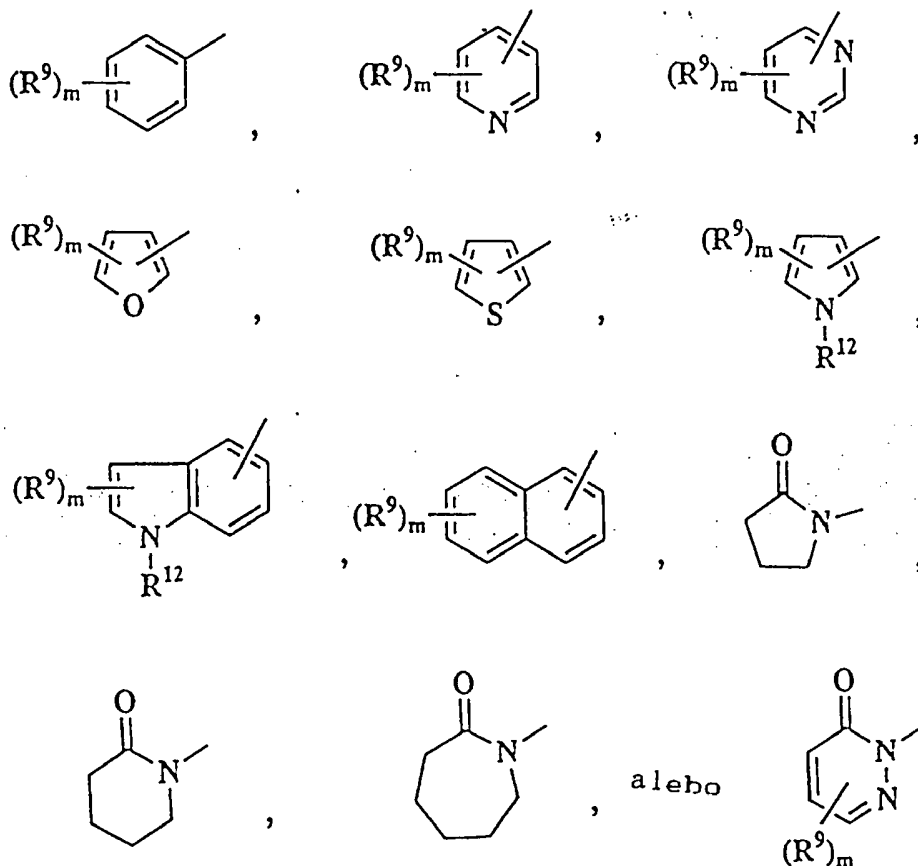
n 0 alebo celé číslo 1 až 4,

X skupinu $C=O$, CH_2 , SO_2 alebo NR^{16} , kde R^{16} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} ,

Y skupinu NR^{17} , kde R^{17} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} , v prípade, keď X znamená skupinu $C=O$, CH_2 , SO_2 a skupinu $C=O$, keď X znamená skupinu NR^{16} ,

Z chýba alebo znamená skupinu CH_2 alebo skupinu NR^{18} , kde R^{18} má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{14} ,

W skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú atómom halogénu, alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitro-

skupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, formamidovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, karboxylovú skupinu alebo arylkarbonylovou skupinu,

m celé číslo 1 až 3 a

R^{12} alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

a jeho soli.

2. Derivát chrománu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde skupina symbolu R^1 je na chrománovom jádre v polohe 7 alebo 8, skupina symbolu Z je na chrománovom jádre v polohe 6 a kombinácia -X-Y-Z- je -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, -C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -SO₂-NH- alebo -NH-C(O)-NH-.

3. Derivát chrománu podľa nároku 2 všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 vždy alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaný atómom halogénu, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxylovou skupinou.

4. Derivát chrománu podľa nároku 3 všeobecného vzorca I, kde znamená R^5 hydroxylovú skupinu alebo s R^6 vytvára väzbu.

5. Derivát chrománu podľa nároku 2 všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ďalej substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou R^2 , pričom R^2 znamená atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako skupina symbolu R^{10} .

6. Derivát chrománu podľa nároku 4 všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová, alkenylová, alkinylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, dolu substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4

alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, alebo 1,2,3,4-tetrazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako je hore uvedené.

7. Derivát chrománu podľa nároku 2 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyán-amidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú sku-

pinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

8. Derivát chrománu podľa nároku 5 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxykupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyánamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

9. Derivát chrománu podľa nároku 6 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo hydroxylovou skupinou, alebo znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitro skupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, kyánamid skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, arylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, diarylalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aryloxykarbonylovú skupinu, arylalkyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu alebo arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

10. Derivát chrománu podľa nároku 7 všeobecného vzorca I, kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená

hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovou skupinu.

11. Derivát chrománu podľa nároku 8 všeobecného vzorca I, kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovú skupinu.

12. Derivát chrománu podľa nároku 9 všeobecného vzorca I, kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo karboxylovú skupinu.

13. Derivát chrománu podľa nároku 10 všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

14. Derivát chrománu podľa nároku 11 všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

15. Derivát chrománu podľa nároku 12 všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 vždy metylovú skupinu.

16. Derivát chrománu podľa nároku 15 všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová a cykloalkylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíku alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ďalej substituovanou formylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitro-

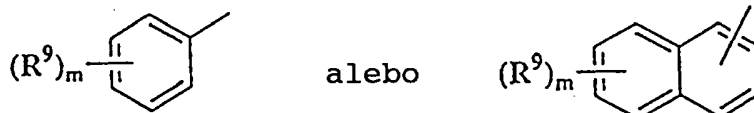
skupinou alebo znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo

R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 hore charakterizovanou, alebo sú prípadne substituované atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alebo

R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ kde znamená l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore definovanou alebo

R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, pyrazolylovú, imidazolylovú, pričom sú všetky tieto skupiny prípadne substituované skupinou symbolu R^{15} , ktorá má rovnaký význam ako hore charakterizovaná skupina R^{10} ,

W znamená skupinu všeobecného vzorca



kde znamená R^9 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená

fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná skupinou symbolu R^2 , hore charakterizovanou, alebo znamená hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, formamidovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, amínosulfonylovú skupinu, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo karboxylovú skupinu.

17. Derivát chrománu podľa nároku 16 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alebo znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, formamidoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele alebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

18. Derivát chrománu podľa nároku 17 všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 a R^8 na sebe nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo 1,5-pentylénovú skupinu alebo R^7 a R^8 znamená dohromady skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_lX^1(CH_2)_p$, kde znamená l a p vždy 1, 2 alebo 3, pričom ich suma je 3, 4 alebo 5, X^1 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu NR^{14} , kde znamená R^{14} atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú alebo imidazolylovú.

19. Derivát chrománu podľa nároku 18 všeobecného vzorca I, kde znamená kombinácia -X-Y-Z- skupinu -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, alebo -NH-C(O)-NH- .

20. Derivát chrománu podľa nároku 19 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 atóm vodíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylkarbonylaminoskupinu, arylalkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele.

21. Derivát chrománu podľa nároku 20 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 nitroskupinu alebo kyanoskupinu.

22. Derivát chrománu podľa nároku 21 všeobecného vzorca I, kde znamená R^7 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka a R^8 atóm vodíka alebo R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu alebo R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú.

23. Derivát chrománu podľa nároku 22 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 a R^8 spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, vytvárajú skupinu pyrolylovú, kombinácia -X-Y-Z- skupinu -C(O)-NH- a R^9 atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

24. Derivát chrománu podľa nároku 22 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 a R^8 znamená spolu dohromady 1,4-butylénovú skupinu a R^9 atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, metylovú skupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo nitroskupinu.

25. Derivát chrománu podľa nároku 22 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 cykloperopylovú skupinu, R^8 atóm vodíka, R^9 atóm vodíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, fenylovú skupinu, nitroskupinu, hydroxylovú skupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu alebo acetamidoskupinu a kombinácia -X-Y-Z- znamená skupinu -C(O)-NH-.

26. Derivát chrománu podľa nároku 22 všeobecného vzorca I, kde znamená R^1 nitroskupinu a R^7 metylovou alebo izopropylovú skupinu, R^8 atóm vodíka a R^9 atóm vodíka, metoxyskupinu, fenylovú skupinu, nitroskupinu alebo acetamidoskupinu.

27. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje ako účinnú látku derivát chrománu podľa nároku 1 alebo jeho soľ.

28. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie nedostatočnosti srdca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje ako účinnú látku derivát chrománu podľa nároku 1 alebo jeho soľ.