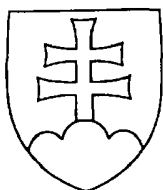


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

488-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 9. 2001**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **00/12749**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 10. 2000**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
 Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/10761**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/28820**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

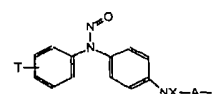
**C07C233/80,
C07C235/38,
C07C235/64,
C07C243/06,
C07C255/57,
C07C271/28,
C07C275/40,
C07C311/21,
C07C311/29,
C07C311/48,
C07C311/60,
C07D213/71,
C07D213/82,
C07D239/28,
C07D307/68,
C07D333/62,
A61K 31/165,
A61K 31/17,
A61K 31/18,
A61K 31/64,
A61P 39/06,
C07C233/44,
C07C237/40,
C07C271/58,
C07C311/12,
C07C311/13,
C07C311/46,
C07C323/36,
C07D213/89,
C07D215/36,
C07D231/14,
C07D239/30,
C07D333/34,
C07D333/38,
C07D473/00**

- (71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**
 (72) Pôvodca: **Lardy Claude, Lyon, FR;**
Nioche Jean-Yves, Limonest, FR;
Caputo Lidia, Lyon, FR;
Decerprit Jaques, Miribel, FR;
Ortholand Jean-Yves, Saint Jean de Niost, FR;
Festal Didier, Ecully, FR;
Guerrier Daniel, Saint Genis Laval, FR;

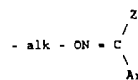
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Derivát nitrosodifenylamínu, spôsob jeho prípravy, jeho použitia a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

- (57) Anotácia:
 Opisuje sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), jej stereoisoméry, jej adičné soli s kyselinami alebo so zásadami a jej hydrátmi a solvátmi. Význam jednotlivých substituentov je uvedený v opise. Uvedená zlúčenina je účinná pri ochoreniach, ktoré súvisia s oxidačnými stresovými stavmi a s chýbajúcou dostupnosťou endotelálneho monoxidu dusíka.



(I)



(a)

Derivát nitrosodifenylamínu, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov nitrosodifenylamínu, farmaceutických prostriedkov, ktorej ho obsahujú a ich použitie pre výrobu medicínálnych produktov, ktorej sa môžu používať na ošetrovanie chorôb charakterizovaných oxidatívnymi stresovými podmienkami a chýbajúcou dostupnosťou endoteliálneho monoxidu dusíka (NO°).

Doterajší stav techniky

Monoxid dusíka (čiže NO°) je významným médiatorom vo fyziológii kardiovaskulárneho, imunitného centrálného a periférneho nervového systému. Vedľa iných mechanizmov pôsobí aktiváciou guanylátcyklázy.

Jeho pôsobenie je všade prítomné: rozširuje cievy a dodáva bazálny tonus do celého cievneho riečišťa. Má protizrážavé účinky: jeho produkcia normálnymi endoteliálnymi bunkami inhibuje tvorenie trombov. Je antiproliferatívne, obzvlášť so zreteľom na bunky hladkého svalstva ležiace pod endoteliálnymi bunkami. Inhibuje tiež priľnutie monocytov na cievnych stenách a v dôsledku toho ich premenu na makrofág. Reguluje endoteliálnu permeabilitu.

Vo fyziologickom stav je teda rovnovážna situácia medzi produkciou voľných radikálov a dostupnosti NO.

Porušenie tejto rovnováhy, vďaka ktorej dôsledkom je nadbytok superoxidových anióntov v dôsledku nedostatku NO, vedie k vývoji rôznych patológií.

Oxidační stres je vyvolaný mnohými faktormi, ako je hyperglykémia, dislipidémia (produkcia oxidovaných, vysoko aterogénnych lipoproteínov (LDL) s "nízkou hustotou"), hypoxia, inzulínová odolnosť, ateroskleróza, revaskularizačné techniky (vrátane angioplastík so stentom alebo bez neho), chronické odhojovanie po transplantácii, väčšina zápalových procesov a odvykanie fajčenia. Oxidačný stres je charakterizovaný v cievnej úrovni nárastom voľných radikálov, obzvlášť superoxidových anióntov ($O_2^{\bullet-}$).

Tieto $O_2^{\bullet-}$ radikáli sú schopné zachytávať NO produkovaný endogénne endoteliálnymi bunkami pri vytváraní voľných radikálov, ktorej sú ešte škodlivejšie, napríklad peroxynitridy.

Pokiaľ ide o patológie týkajúce sa nedostatku produkcie endoteliálneho monoxidu dusíka a/lebo nárastu oxidačného tkaninového stresu uvádzajú sa (Recent Progress in Hormone Research 53, str. 43 až 60, tabuľka V, 1988):

- ischémie spojené s aterosklerózou (lipidová peroxidácia vývoj, šírenie a rozrušenie aterómu plakov, aktivácia doštičiek)
- restenóza po angioplastike,
- stenóza po cievnej chirurgii,
- cukrovka ,
- inzulínová rezistencia,

- retinálne a ľadvinové mikrovaskulárne komplikácie cukrovky,
- kardiovaskulárne riziko cukrovky doposiaľ nevysvetlené bežnými faktormi,
- mužská erekčná dysfunkcia,
- mozgová hypoxia,
- chronické odhojovanie po transplantácii orgánov
- artikulárne patológie.

Podávanie účinných látok schopných znižovať biologickú aktivitu oxidačných druhov voľných radikálov (ako superoxidových anióntov, a peroxynitritov) a zvyšovanie obsahu monoxidu dusíka dvojakým mechanizmom: nekonverziou na peroxynitrity a exogénnym podávaním je preto obzvlášť žiadúce pri liečení uvedených chorôb.

Úlohou vynálezu je vyvinúť zlúčeniny, ktorej majú tieto dva účinky, antioxidačné a dodávajúce monoxid dusíka v tej istej molekule.

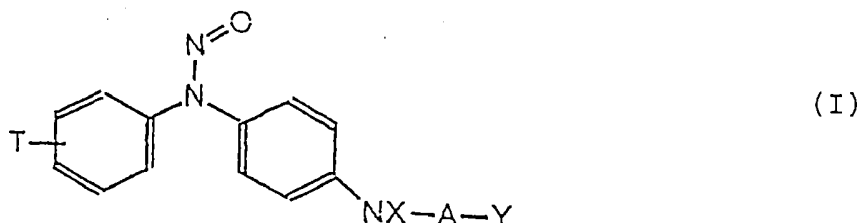
Úlohou vynálezu je vyvinúť zlúčeniny, ktorej sú schopné spontánne generovať monoxid dusíka pri fyziologických podmienkach a zachytávať oxidačné voľné radikáli.

Spontánny NO-donačný jav nenavodzuje tachyfylaxný jav, na rozdiel od zlúčenín, ktorými sú substráty NO syntázie a na rozdiel od nitroderivátov alebo derivátov oxadiazolového alebo oxatriazolového typu, ktorej mobilizujú endogénne tiolovej skupiny na uvoľňovanie NO.

Spontánny NO-donačný jav umožňuje dosahovať farmakologické NO aktivity v prípade chorôb, pri ktorých aktivita NO syntázie je nedostatočná.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát nitrosodifenylamínu obecného vzorca I



kde znamená

- X atóm vodíka, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu; alebo skupinu -A-Y;
- A skupinu -CO-; -SO₂-; -CO-NR_a-, v ktorých je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny NX a R_a znamená atóm vodíka, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu; alebo A znamená skupinu -CO-NR_a-SO₂-, v ktorej je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny -NX a R_a má vyššie uvedený význam;
- T atóm vodíka; atóm halogénu; nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu, poprípade prerušenú atómom kyslíka a/lebo atómom síry a poprípade halogénovanú; nitroskupinu; alebo kyanoskupinu;
- Y akúkoľvek organickú skupinu keď A znamená -CO- a obecnú skupinu zo súboru zahrňujúceho:
- nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu poprípade prerušenú atómom kyslíka a/lebo síry;
 - skupinu obecného vzorca -(O)_m -(alk'')_n-Rcy, kde znamená m číslo 0 alebo 1; pokiaľ znamená m číslo 0, potom znamená n číslo 0 a pokiaľ znamená m číslo 1, znamená n číslo 0 alebo 1; alk'' neznamená nič alebo znamená

nasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec; a Rcy znamená (i) buď nasýtenú, nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; (ii) nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú héterocyklickú skupinu, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; a ak A znamená skupinu CO-NRa, potom, znamená m nulu;

- skupinu obecného vzorca

$$Z$$

$$/$$

- alk - ON=C

$$\backslash$$

$$Ar_0$$

kde znamená alk a Z na sebe nezávisle nasýtený alebo nenasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec, Z môže tiež znamenať atóm vodíka a Ar_0 znamená nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; alebo znamená Ar_0 nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú héterocyklickú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R;

- skupinu -alk'-W-Cy, kde alk' má rovnaký význam ako vyššie definovaný alk, môže však byť tiež substituovaný jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami G; W skupinu zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, atóm síry, skupinu -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CO-NH-, -CO- a -SO₂-; a Cy znamená nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami G, alebo

Cy znamená nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; alebo Cy znamená nasýtenú, nenasýtenú a/lebo aromatickú héterocyklickú skupinu, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; pričom ak alk' a Cy neznamenajú obidva nesubstituovanú nasýtenú alebo nenasýtenú uhlovodíkovú alifatickú skupinu, potom W nemusí znamenať nič, pričom Cy môže znamenať skupinu nižšie definovanú skupinu R; a ďalej znamená

- skupinu $-(\text{alk-NH-CO})_q -\text{Ar}_0$, kde alk a Ar_0 majú vyššie uvedený význam a q znamená číslo 1 až 5;

G atóm halogénu; kyanoskupinu; nitroskupinu; skupinu hydroxylovú; aminoskupinu; alkylaminoskupinu; dialkylaminoskupinu; skupinu arylovú, ktorá je poprípade halogénovaná a/lebo poprípade substituovaná alkylovú skupinou; alkylovú skupinu, ktorá je poprípade prerušená atómom kyslíka a/lebo atómom síry a poprípade je halogénovaná;

R atóm halogénu; kyanoskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkylaminoskupinu; dialkylaminoskupinu; dialkylaminoalkoxyskupinu; dialkylaminoalkyltioskupinu; skupinu arylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; alkylovú skupinu poprípade prerušenú atómom kyslíka a/lebo atómom síry a poprípade halogénovanú; skupinu hydroxylovú; alkyltioskupinu substituovanú arylsulfonylovou skupinou, kde arylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aryloxyskupinu, kde arylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo

niekoľkými skupinami G; aryltioskupinu, kde arylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; skupinu alkylsulfonylovú; arylsulfonylovú, kde je aryl poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; skupinu alkylkarbonylovú; hétéroarylovú obsahujúcu jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry a poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovými skupinami; skupinu alkoxykarbonylovú; alkylkarbonyloxyskupinu; alkylkarbonylaminoskupinu; alkylendioxyskupinu; skupinu alkylenovú poprípade substituovanú oxoskupinou; skupinu arylalkylovú, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; skupinu cykloalkylalkylovú, kde je cykloalkylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo arylsulfonylaminoskupinou, kde je arylový podiel poprípade halogénovaný;

jeho stereoizoméry, jeho adičné soli s kyselinami alebo so zásadami a jeho hydrátmi a solvátmi.

Hydrátmi a solvátmi sa mienia napríklad hemihydráty, monohydráty a dihydráty, solvátmi sa mienia napríklad adičné zlúčeniny s alkoholom napríklad s metanolom a s etanolom.

Výrazom "organický substituent (Y)" sa mieni substituent viazaný na karbonylovú skupinu (A) prostredníctvom atómu uhlíka a zvlášť substituent obsahujúci jeden alebo niekoľko atómov uhlíka, dusíka, kyslíka, síry, fosforu, halogénu, kremíka a vodíka.

Výrazom "alkyl" sa vždy mieni lineárna alebo rozvetvená uhľovodíková skupina s 1 až 14 atómami uhlíka, zvlášť s 1 až 10 atómami uhlíka a predovšetkým s 1 až 6 atómami uhlíka,

napríklad s 1 až 4 atómmi uhlíka. Ako príklad alkylovej skupiny sa uvádzajú skupina metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, terc-butylová, pentylová, izopentylová, neopentylová, 2-metylbutylová, 1-etylpropylová, hexylová, izohexylová, neohexylová, 1-metylpentylová, 3-metylpentylová, 1,1-dimetylbutylová, 1,3-dimetylbutylová, 2-etylbutylová, 1-metyl-1-etylpropylová, heptylová, 1-metylhexylová, 1-propylbutylová, 4,4-dimetylpentylová, oktylová, 1-metylheptylová, 2-metylhexylová, 5,5-dimetylhexylová, nonylová, decylová, 1-metylnonylová, 3,7-dimetyloktylová a 7,7-dimetyloktylová.

Výrazom "atóm halogénu" sa vždy mieni atóm chlóru, brómu, jódu alebo fluóru.

Výrazom "skupina substituovaná oxoskupinou" sa vždy mieni odpovedajúca skupina majúca a jednom z atómov uhlíka skupinu =O ako substituent.

Výrazom "nasýtený alebo nenasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec" sa vždy mieni lineárny alebo rozvetvený reťazec s výhodou s 1 až 14 atómmi uhlíka, výhodnejšie s 1 až 10 atómmi uhlíka, napríklad s 1 až 6 alebo s 1 až 4 atómmi uhlíka.

Pokiaľ je reťazec nenasýtený obsahuje jednu alebo niekoľko nenasýtených väzieb, s výhodou jednej alebo dvomi nenasýtenej väzby. Nenasýtenosť je buď etylenového alebo acetylenového typu. S výhodou je etylenového typu. Nenasýtené reťazce obsahujú aspoň dva atómmi uhlíka.

Alkylovými skupinami sú napríklad nasýtené alifatické uhľovodíkové reťazce.

Alkenylovými a alkinylovými skupinami sú napríklad nenasýtené alifatické uhľovodíkové reťazce.

Výrazom "popríklad prerušený atómom kyslíka a/lebo síry" sa vždy mieni, že ktorýkoľvek uhlíkový atóm uhľovodíkového reťazca môže byť nahradený atómom kyslíka a/lebo síry, pričom taký atóm uhlíka nemôže byť na voľnom konci uhľovodíkového reťazca. Uhľovodíkový reťazec, ktorým môže byť alkylová skupina, môže obsahovať niekoľko atómov kyslíka a/lebo síry, pričom sú hétéroatómami s výhodou navzájom oddelené aspoň jedným atómom uhlíka a výhodnejšie aspoň dvomi atómami uhlíka.

Ako príklad alifatického uhľovodíkového reťazca prerušeného atómom kyslíka alebo síry sa uvádzajú alkoxy skupina alebo tioalkoxy skupina.

Karbocyklické a hétérocyclické skupiny zahŕňujú monocyklické a polycyklické skupiny; tieto skupiny sa s výhodou označujú ako monocyklické, bicyklické alebo tricyklické skupiny. V prípade polycyklických skupín sa mieni, že tieto skupiny pozostávajú z monocyklov kondenzovaných na dvojice (napríklad ortokondenzovaných alebo perikondenzovaných), to znamená, že majú aspoň dva atómy uhlíka spoločné. S výhodou je každý monocykklus tri až osemčlenný a ešte výhodnejšie päť až sedemčlenný.

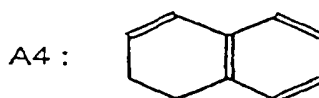
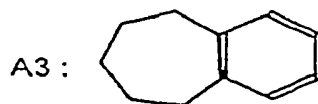
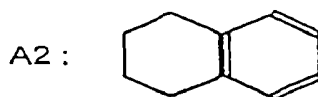
Príkladne sa ako cykloalkylové skupiny uvádzajú nasýtené karbocyklické skupiny s výhodou s 3 až 18 atómami uhlíka a výhodnejšie s 3 až 10 atómami uhlíka, ako sú skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, adamantylová alebo norbornylová skupina.

Nenasýtené karbocyklické skupiny majú jednu alebo niekoľko s výhodou jednu až tri etylenické dvojné väzby a majú obecné 6 až 18 a výhodne 6 až 10 atómov uhlíka. Príkladne sa uvádzajú cykloalkenylové skupiny zvlášť skupina cyklohexenylová.

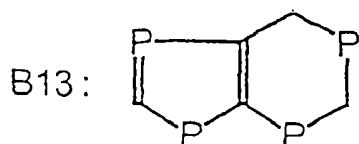
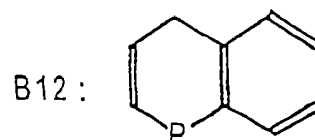
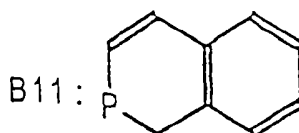
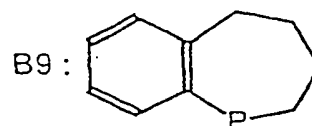
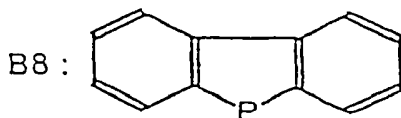
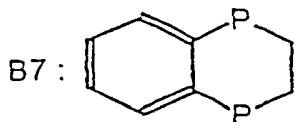
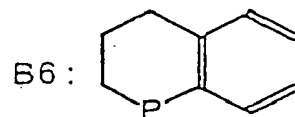
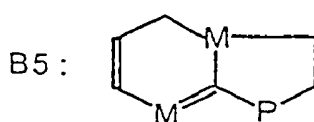
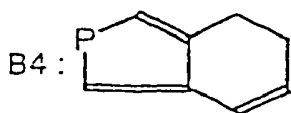
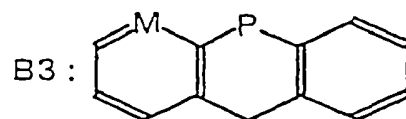
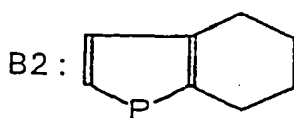
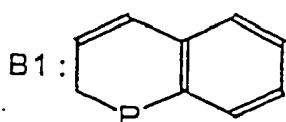
Aromatickými karbocyklickými skupinami sú napríklad skupiny arylové s 6 až 18 atómmi uhlíka a zvlášť skupina fenylová, naftylová, antrylová a fenantrylová.

Výrazom "nasýtená, nenasýtená a/lebo aromatická cyklická skupina" sa vždy mieni, že rovnaké skupiny môžu obsahovať nasýtený podiel a/lebo nenasýtený podiel a/lebo aromatický podiel.

Príkladne sa uvádzajú nasledujúce karbocyklické skupiny:



Príkladne sa tiež uvádzajú nasledujúce hétérocyklické skupiny:



kde znamená P atóm kyslíka, síry alebo skupinu SO_2 a M znamená atóm dusíka alebo uhlíka. S výhodou v skupine B1 znamená P atóm kyslíka; v skupine B2 znamená P atóm kyslíka alebo síry; v skupine B3 znamená P skupinu SO_2 , atóm kyslíka a M atóm uhlíka alebo atóm dusíka; v skupine B4 znamená P atóm síry; v skupine B5 znamená M atóm dusíka a P atóm síry; v skupine B6 znamená P atóm kyslíka; v skupine B7 znamená P atóm kyslíka; v skupine B8 znamená P atóm kyslíka; v skupine B9 znamená P atóm kyslíka; v skupine B10 znamená P atóm síry; v skupine B11 znamená P atóm kyslíka; v skupine B12 znamená P atóm kyslíka; a v skupine B13 znamená P atóm dusíka.

Pokiaľ znamená M alebo P atóm dusíka, je tento atóm dusíka s výhodou substituovaný atómom vodíka, skupinou alkylovú alebo alkylkarbonylovou.

Héterocyklické skupiny obsahujú hétéroatómmi obecné volené zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry poprípade v oxidovanej forme (v prípade atómu síry a dusíka).

S výhodou každý monocykľus vytvárajúci héterocyklickú skupinu obsahuje 1 až 4 hétéroatómmi a výhodnejšie vždy 1 až 3 hétéroatómmi.

Ako príklady heterocyklickej skupiny sa uvádzajú zvlášť

- päťčlenné až sedemčlenné monocyklické héterocyklické skupiny, ako sú napríklad skupina pyridinová, furanová, tiofenová, pyrrolová, pyrazolová, imidazolová, tioazolová, izoxazolová, izotiazolová, furazanová, pyridazinová, pyrimidinová, pyrazinová, tiazinová, oxazolová, pyrazolová, oxadiazolová, triazolová a tiadiazolová; a tiež ich nasýtené a nenasýtené deriváty; ako príklady nenasýtených sedemčlenných héterocyklických skupín sa uvádzajú skupina tritriatriazopinová a tritiadiazopinová; ako príklady päťčlenných až sedemčlenných héterocyklických skupín sa

zvlášť uvádzajú skupina tetrahydrofuranová, dioxolanová, imidazolidinová, pyrazolidinová, piperidinová, dioxanová, morfolinová, ditianová, tiomorfolinová, piperazinová, tritianová, oxepinová a azopinová;

- bicyklickými héterocyklickými skupinami, v ktorých je každý monocyklus päťčlenný až sedemčlenný, ako sú napríklad héteroarylové skupiny volené zo súboru zahrňujúceho skupinu indolizínovú, indolovú, izoindolovú, benzofuranovú, benzotiofenovú, indazolovú, benzimidazolovú, benzotiazolovú, benzofurazanovú, benzotiofurazanovú, purinovú, chinolínovú, izochinolínovú, cinnolínovú, ftalazínovú, chinazolínovú, chinoxalínovú, naftyridínovú, pyrazoltriazinovú (napríklad pyrazol-1,3,4-triazinovú, pyrazolopyrimidínovú a pteridínovú; a tiež ich nenasýtené a nasýtené deriváty;

- tricyklické héterocyklické skupiny, v ktorých je každý monocyklus päťčlenný až sedemčlenný, a sú dokonale aromatické, ako sú napríklad skupina akridínová, fenazínová, karbazolová, alebo nie sú dokonale aromatické, ako sú ich nenasýtené a nasýtené deriváty, skupina fenotiazínová alebo fenoxazínová.

Výrazom "nasýtená, nenasýtená a/lebo atómatická cyklická skupina" sa tu vždy mieni skupina, ktorá má nasýtený podiel a/alebo nenasýtený podiel a/lebo aromatický podiel.

Ako výhodné významy symbolov X, T, A, G a R sa zvlášť uvádzajú:

- X znamená atóm vodíka; alkylovú skupinu s 1 až 14 atómami uhlíka, s výhodou alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; alebo skupinu -A-Y;

- A znamená skupinu -CO-; -SO₂-; -CO-NR_a, kde je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny NX a R_a znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 14 atómami uhlíka, s

výhodou alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; alebo skupinu $-\text{CO}-\text{NR}_a-\text{SO}_2$, kde je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny NX a R_a má vyššie uvedený význam;

- T znamená atóm vodíka; atóm halogénu (a s výhodou atóm chlóru alebo fluóru); kyanoskupinu; nitroskupinu; poprípade halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, výhodnejšie s 1 až 10 atómmi uhlíka (a s výhodou trifluórmetyloxykupinu); poprípade halogénovanú tioalkoxykupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, s výhodou tioalkoxykupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, s výhodou poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka (a zvlášť metylovú skupinu);

- T znamená atóm vodíka; poprípade halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka; alebo poprípade halogénovanú tioalkoxykupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka;

- G znamená atóm halogénu; skupinu hydroxylovú; poprípade halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, s výhodou poprípade halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, s výhodou poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; nitroskupinu; kyanoskupinu; aminoskupinu; alkylaminoskupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, s výhodou alkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; dialkylaminoskupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, s výhodou dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele; arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, ktorá je poprípade halogénovaná a/lebo je poprípade substituovaná alkylovú skupinou s 1 až 14 atómmi uhlíka;

- R znamená atóm halogénu; kyanoskupinu; hydroxyskupinu; nitroskupinu; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; poprípade halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; alkyltioskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka poprípade substituovanú arylsulfonylovou skupinou sa 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aryloxyskupinu sa 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aryltioskupinu sa 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry a poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele; alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele; alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele; dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele; alkylendioxyskupinu so 2 až 4 atómmi uhlíka; alkylénovou skupinu sa 3 až 5 atómmi uhlíka poprípade substituovanú oxoskupinu; arylalkylovú skupinu sa 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, kde arylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aminoskupinu; alkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele; poprípade halogénovanú arylovú skupinu sa 6 až 10 atómmi uhlíka; alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 10

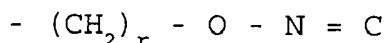
atómmi uhlíka v alkylovom podiele, s výhodou alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele; cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómmi uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, kde je cykloalkylový podiel sám substituovaný arylsulfonylaminoskupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka, kde je arylový podiel; poprípade halogénovaný.

Výrazom "alkylén" sa mieni lineárna alebo rozvetvená dvojitá uhľovodíková skupina s 1 až 6 atómmi uhlíka, s výhodou s 1 až 4 atómmi uhlíka a ešte výhodnejšie s 1 až 2 atómmi uhlíka, vznikajúca oddelením dvoch atómov vodíka z dvoch odlišných atómov uhlíka nasýteného karbidu obsahujúceho jednu alebo niekoľko dvojných väzieb. Ako príklady alkylenovej skupiny sa uvádzajú skupina $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Výrazom "alkenylén" sa mieni lineárna alebo rozvetvená dvojitá uhľovodíková skupina s 2 až 6 atómmi uhlíka, s výhodou s 2 až 4 atómmi uhlíka a ešte výhodnejšie s 2 alebo 3 atómmi uhlíka vznikajúca oddelením atómov vodíka zo dvoch odlišných atómov uhlíka nenasýteného karbidu obsahujúceho jednu alebo niekoľko dvojných väzieb. Ako príklady alkenylenovej skupiny sa uvádzajú skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Výrazom "poprípade halogénovaný alkyl" a "poprípade halogénovaná alkoxy" sa mieni alkylová skupina alebo alkoxyskupina, ktorej sú substituované jedným alebo niekoľkými halogénovými atómmi. Výhodnou halogénalkylovú skupinou je trifluórmetylová skupina a výhodnou halogénalkoxyskupinou je trifluórmetyloxyskupina.

Výhodnými sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde jeden, dva, tri, štyri alebo päť skupín X, T, A, G a R majú vyššie uvedené výhodné významy.



\par Ar'.

kde znamená

r celé číslo 0 až 6;

Z' atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka;

Ar' arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka poprípade

substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými

skupinami G;

h) skupinu -alks-W'-Cy', kde znamená

alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka poprípade substituovanú arylovú skupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka, ktorá je sama poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

W' atóm kyslíka alebo síry, skupinu -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CO-NH-, -CO- alebo -SO₂-,

Cy' alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka substituovanú arylovú skupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka a/lebo aminoskupinou; arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; päťčlennú až šesťčlennú hétéroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko atómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; alebo nasýtenú päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru

zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G a alebo oxoskupinou;

- i) skupinu $-(\text{alks}'-\text{NH}-\text{CO})_q$ arylovú so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele, kde znamená alks' skupinu alkylenovú s 1 až 6 atómami uhlíka; a q celé číslo 1 až 5; kde arylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;
- j) alkenylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka poprípade substituovanú skupinou $-\text{NH}-\text{CO}-$ alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom podiele; skupinou arylovú so 6 až 10 atómami uhlíka, ktorá sama je poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; päťčlennú až šesťčlennou hétéroarylovú skupinou obsahujúcou jeden alebo niekoľko atómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíku a síry, ktorá je sama poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; a/lebo je substituovaná skupinou $-\text{CO}-\text{NH}-$ alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovom podiele,
- k) skupinu $-(\text{alk}'')_p\text{Ar}'$, kde znamená
 - p celé číslo 0 až 1;
 - alk'' alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylenovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka;
 - Ar' cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G a/lebo oxoskupinou a poprípade kondenzovanou na arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, pričom arylový podiel je sám poprípade

substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;

alebo Ar' znamená

monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú heteroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, pričom sú heteroatómy dusíku alebo síry poprípade v oxidovanej forme, pričom každý kruh monocyklickej, bicyklickej alebo tricyklickej skupiny je päťčlenný až sedemčlenný, pričom kruhy, nepriamo viazané na skupinu -NX-A-(alk'')_p, sú poprípade čiastočne alebo plne hydrogenované a heteroarylová skupina je poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R a/lebo poprípade oxoskupinou a pričom heteroarylovú skupinou sa rozumejú mezomerné formy monocyklického, bicyklického alebo tricyklického jadra vyššie definovaného;

alebo Ar' znamená

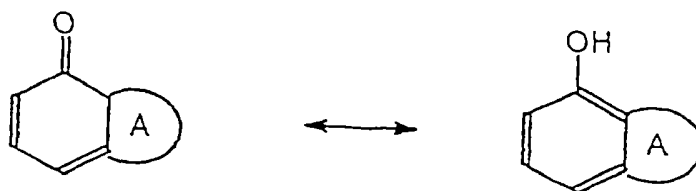
päťčlennú až sedemčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo v vyššie definovanými skupinami G, atóm dusíka je poprípade substituovaný skupinou alkylkarbonylovou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele; arylsulfonylovou so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovom podiele alebo

skupinou arylalkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele a so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele; pričom je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými a vyššie definovanými skupinami G; a táto héterocyklická skupina je poprípade kondenzovaná na arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

alebo Ar' znamená

arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami R, alebo pokiaľ p znamená iné číslo než 0, je arylová skupina poprípade substituovaná a skupinou cykloalkylalkylovú s 3 až 8 atómmi uhlíka v cykloalkylovom podiele a 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, pričom cykloalkylový podiel je sám substituovaný arylsulfonylaminoskupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka, kde je arylový podiel poprípade halogenovaný.

Ako príklady mezomerných foriem hétéroarylovej skupiny s monocyklickým, bicyklickým alebo tricyklickým jadrom sa uvádzajú zvlášť



kde znamená A päťčlennú až šesťčlennú skupinu a kde každý sp^2 atóm uhlíka môže byť nahradený atómom dusíka a každý sp^3 atóm

uhlíka môže byť nahradený atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou NH, alebo substituovaným atómom dusíka.

Pokiaľ má Y niektorý zo svojich vhodných významov, je zvlášť žiadúce, aby A znamenal skupinu -CO-.

Podobne je žiadúce, aby znamenali

- G atóm halogénu; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; poprípade halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; nitroskupinu; alebo kyanoskupinu a
- R atóm halogénu; kyanoskupinu; hydroxylovú skupinu; nitroskupinu; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; poprípade halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; alkyltioskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka poprípade substituovanú arylsulfonylovou skupinou so 6 až 10 atómami uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aryloxyskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; aryltioskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; arylsulfonylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; päťčlennú až sedemčlennú héteroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko héteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovými skupinami s 1 až 10 atómami uhlíka; skupinu alkoxykarbonylovou s 1 až 10 atómami uhlíka; alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele; alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atómmi uhlíka; alkylenovú skupinu s 3 až 5 atómmi uhlíka poprípade substituovanú oxoskupinou; skupinu arylalkylovú so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G.

Výhodnými príkladmi skupiny $Y = h$, vyššie definovaných sú

zvlášť:

h-1) skupina $\text{alks-He-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, He atóm kyslíka alebo síry a Cy' arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; héteroarylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G alebo alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka; napríklad skupina $\text{alks-He-Cy}'$ znamená

- skupinu $\text{alks-O-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka a Cy' fenylovú skupinu poprípade substituovanú kyanoskupinou, nitroskupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka;
- skupinu $\text{alks-S-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka a Cy' fenylovú skupinu poprípade substituovanú kyanoskupinou; nitroskupinou; alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka;

h-2) skupinu $\text{alks-NH-SO}_2\text{-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; Cy' héteroarylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;

napríklad skupinou $\text{alks-NH-SO}_2\text{-Cy'}$ je skupina, kde znamená alks alkylenovú skupinu a Cy' skupinu tienylovú poprípade substituovanú atómom halogénu;

h-3) skupinu alks-NH-CO-Cy' , kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; a Cy' alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka; arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; nasýtenú héteroarylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; nasýtenú héterocyklickú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo oxoskupinou; alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka poprípade substituovanú aminoskupinou a/lebo arylovú skupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka;

v tejto skupine s výhodou znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka poprípade substituovanú aminoskupinou a/lebo fenylovou skupinou; a Cy' znamená fenylovú skupinu poprípade substituovanú atómom halogénu; alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; skupinu furylovú; alebo 2-oxopyrrolidinylovú skupinu;

h-4) alks-CO-NH-Cy' , kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; a Cy' fenylovú skupinu, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;

h-5) skupinu alks-CO-Cy' , kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; a Cy' héteroarylovú skupinu, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;

v tejto skupine s výhodou znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; a Cy' znamená fenylovú skupinu poprípade substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka;

h-6) skupinu $\text{alks-SO}_2\text{-Cy'}$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; a Cy' arylovú skupinu so 6 až

10 atómmi uhlíka, poprípade substituovaných jednou alebo niekoľkými skupinami G;

v tejto skupine s výhodou znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka; a Cy' znamená fenylovú skupinu poprípade substituovanú atómom halogénu.

Ak $Y = i)$, ako je vyššie definované, je výhodné, aby i) znamenalo

i-1) skupinu $-(alks'-NH-CO)_p$ arylovú so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele, kde znamená alks' skupinu alkylenovú s 1 až 6 atómmi uhlíka; a p 2 alebo 3. S výhodou je alkylenovou skupinou skupina s 1 až 3 atómmi uhlíka a arylovú skupinou fenylová skupina poprípade substituovaná nitroskupinou.

Ak $Y = j)$, ako je vyššie definované, je výhodné, aby alkylovú skupinou bola skupina s 1 až 6 atómmi uhlíka; arylovú skupinou bola fenylová skupina; hétéroarylovú skupinou bola tienylová skupina; alkenylovou skupinou bola skupina s 2 až 6 atómmi uhlíka; aby bola fenylová skupina poprípade substituovaná nitroskupinou; atómom halogénu; alkylovú skupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka; alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka; a aby bola tienylová skupina nesubstituovaná.

Ak $Y = k)$, ako je vyššie definované, a p má iný význam než nula, je výhodné, aby alk'' bola skupina s 1 až 3 atómmi uhlíka a aby skupina Ar' znamenala

- cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómmi uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami G; kondenzovanú s fenylovou skupinou, ktorá je sama poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami G; pričom príkladom je skupina A¹

vyššie definovaná, poprípade substituovaná oxoskupinou a/lebo jednou alebo niekoľkými skupinami G;

- päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu, napríklad tienylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;
- fenylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, a/lebo cykloalkylalkylovú skupinou s 3 až 8 atómmi uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, pričom je sám cykloalkylový podiel substituovaný arylsulfonylaminoskupinou so 6 až 10 atómmi uhlíka, kde je arylový podiel poprípade halogenovaný;

v takom prípade je arylom s výhodou fenylová skupina;

päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu obsahujúcu jeden alebo dva hétéroatómy zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry a kondenzovanú na fenylovú skupinu a poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; pričom je výhodným hétéroatómom atóm kyslíka a takou skupinou je s výhodou skupina B9.

Ak $Y = k$), ako je vyššie definované a p znamená nulu, je výhodné, aby skupina Ar' znamenala

- cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómmi uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami G, kondenzovanú s fenylovou skupinou, ktorá je sama poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami G;
- fenylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom je skupina R volená zo súboru zahrňujúceho alkoxykupinu; atóm halogénu; nitroskupinu; alkoxykarbonylovú skupinu; alkylkarbonylaminoskupinu; hydroxylovú skupinu;

- poprípade halogénovanú alkylovú skupinu; skupinu alkylsulfonylovú; päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G napríklad poprípade substituovanú pyrazolylovú skupinu alebo alkylendioxyskupinu;
- päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom je skupina R volená zo súboru zahrňujúceho tioalkoxyskupinu; poprípade substituovanú fenylsulfonylovou skupinou, v ktorej je fenylový podiel sám substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; fenyloxyskupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; poprípade halogénovanú alkylovú skupinu; atóm halogénu; alkylsulfonylovú skupinu; nitroskupinu a poprípade halogénovanú alkokyskupinu;
 - päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu poprípade substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou a/lebo jednou alebo niekoľkými skupinami G; fenyltioskupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G; s výhodou je hétéroarylovú skupinou skupina pyrimidinová, pyrazolová, pyridinová, oxazolová, tiadiazolová, tienylová, pyrrolová, furylová, tiazolová, triazolová alebo imidazolová;
 - nasýtenú a/lebo nenasýtenú päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu poprípade kondenzovanú na fenylovou skupinu, pričom je celok poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami R a/lebo oxoskupinami, pričom R je volený zo súboru zahrňujúceho skupinu alkylkarbonylovú; fenylalkylovú; fenylsulfonylovú, v ktorej je fenylový podiel sám poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G; alebo alkokyskupinu; ak je touto skupinou

héteroarylová skupina, je to s výhodou skupina pyrrolylová alebo piperidylová; ak je táto skupina bicyklická, je ňou s výhodou skupina vzorca B1 alebo B6, kde znamená P atóm kyslíka;

- bicyklickú héteroarylovú skupinu, v ktorej je každý monocykľus päťčlenný až sedemčlenný a monocykľus neviazaný priamo na skupinu -NX-A- je poprípade čiastočne hydrogenovaný a skupina je poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami R a/lebo oxoskupinami, a R je volená zo súboru zahrňujúceho nitroskupinu, skupinu alkylovú, alkylsulfonylovú a alkoxykupinu; touto skupinou je s výhodou poprípade substituovaná skupina benzofurylová, (tetrahydrobenzo)furylová, (dihydrobenzo)tieylová, pyrazolotriazinová, taizolidinopyrimidínová a pyrazolopyrimidínová skupina.

Pokiaľ v zlúčenine obecného vzorca I znamená A skupinu $-SO_2-$, $-CO-NR_a-$ alebo $-CO-NR_a-SO_2-$, znamená s výhodou

Y skupinu alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, poprípade substituovanú alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 10 atómmi uhlíka, skupinu cykloalkylovú s 3 až 8 atómmi uhlíka, alebo skupinu $-(alk'')_q-Ar''$, kde znamená

q celé číslo 0 alebo 1,

alk''skupinu alkýlenovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, alebo alkenýlenovú s 2 až 6 atómmi uhlíka a

Ar'' skupinu arylovú s 6 až 10 atómmi uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R,

alebo Ar'' znamená

monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú hétéroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, pričom hétéroatóm dusík a síra sú poprípade v oxidovanej forme a každý cyklus monocyklickej, bicyklickej alebo tricyklickej skupiny je päťčlenný až sedemčlenný a hétéroarylová skupina je poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami R.

V takom prípade znamená Y s výhodou ako hétéroarylovú skupinu s výhodou monocyklickú skupinu (a napríklad skupinu pyridylovú, tienylovú, imidazolylovú, pyrazolylovú alebo tiazolylovú) alebo bicyklickú skupinu (a napríklad skupinu benzotienylovú, chinolylovú, benzoxadiazolylovú alebo benzotiadiazolylovú).

Ak Y má jeden zo vyššie výhodných významov, znamená každý z nasledujúcich symbolov vždy s výhodou

- R atóm halogénu, poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; poprípade halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; nitroskupinu; skupinu alkoxykarbonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele; skupinu alkylkarbonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele; alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele; dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele; kyanoskupinu; alkyltioskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka; aryloxyskupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka; skupinu arylsulfonylovú so 6 až 10 atómmi uhlíka poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G; a päťčlennú až sedemčlennú

héteroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahrňujúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, pričom sú dusík a siera poprípade v oxidovanej forme,

- G atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitro skupinu alebo kyanoskupinu,

- T atóm vodíka, alkoxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alyltioskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alebo poprípade halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka.

Výhodnou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-SO_2-$ sú zlúčeniny, kde znamená Y skupinu zo súboru zahrňujúceho

alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

skupinu fenylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, nitro skupinu, kyanoskupinu, poprípade halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, poprípade halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenoxyskupinu poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;

skupinu naftylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými dialkylaminoskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele;

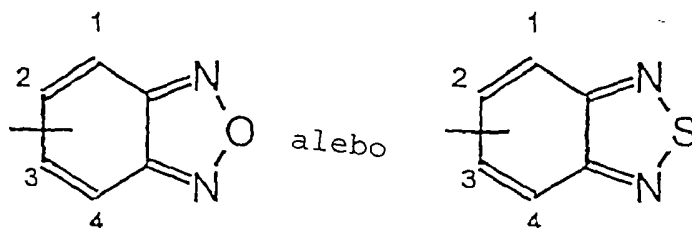
skupinu fenylalkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, kde fenylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;

skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka poprípade substituovanú alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka;;

skupinu cykloalkylovú sa 3 až 8 atómmi uhlíka;

skupinu fenylalkenylovú s 2 až 6 atómmi, kde fenylový podiel je poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;

päťčlennú až sedemčlennú monocyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňujúceho skupinu imidazolylovú, pyrazolylovú, tiazolylovú, tienylovú, pyridylovú, furylovú, N-oxypyridylovú, pyrazinylovú, pyrimidinylovú a isoxazolylovú, pričom sú tieto hétérocyclické skupiny poprípade substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho alkoxy skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, atóm halogénu, alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, fenylsulfonylovú a pyridylovú skupinu, bicyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňujúceho skupinu chinolylovú, izochinolylovú, benzoťienylovú a vzorca



pričom je bicyklická hétéroarylová skupina popřípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, alebo

hétéroarylalkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, pričom hétéroarylovým podielom je päťčlenná až sedemčlenná monocyklická hétéroarylová v nároku 1 definovaná skupina popřípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G.

Ešte výhodnejšími zlúčeninami obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-\text{SO}_2-$, sú zlúčeniny, kde znamená Y skupinu chinolylovú popřípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, popřípade substituovanú pyridylovú skupinu alebo popřípade substituovanú pyrimidinylovú skupinu.

Inou výhodnou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde znamená

X atóm vodíka;

A skupinu $-\text{SO}_2-$;

Y skupinu fenylovú popřípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho nitroskupinu, atóm halogénu, popřípade halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, a popřípade halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, ďalej znamená skupinu pyridylovú popřípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho alkoxykupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, atóm halogénu a skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka;

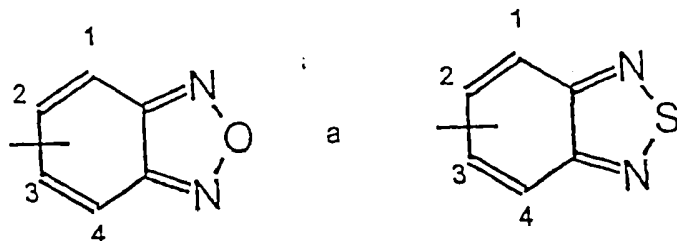
T atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka.

Pokiaľ v zlúčenine obecného vzorca I znamená A skupinu -CO-NR_a- alebo -CO-NR_a-SO₂-, je výhodné, aby znamenal Y fenylovú skupinu poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, poprípadе halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, poprípadе halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele alebo fenoxyskupinu poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G.

Pre všetky zlúčeniny obecného vzorca I je výhodné, keď X znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka.

Avšak pokiaľ znamená X skupinu -A-Y, znamená Y s výhodou skupinu zo súboru zahrňujúceho fenylovú skupinu poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, poprípadе halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, poprípadе halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovou s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovou s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, alebo fenoxyskupinu poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

päťčlennú až sedemčlennú monocyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňujúceho skupinu imidazolylovú, pyrazolylovú, tiazolylovú, tienylovú, pyridylovú, furylovú, N-oxypyridylovú, pyrazinylovú, pyrimidinylovú a izoxazolylovú, pričom sú tieto hétérocyclické skupiny poprípade substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho alkoxy skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, atóm halogénu, alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, fenylsulfonylovú a pyridylovú skupinu, bicyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňujúceho skupinu chinolylovú, benzotienylovú a skupinu vzorca



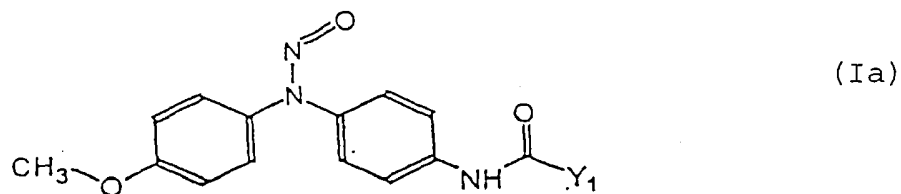
pričom je bicyklická hétéroarylová skupina poprípade substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G.

Inou výhodnou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I sú zlúčeniny, kde znamená

A skupinu -CO-,

Y skupinu pyridylovú, fenylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, alebo skupinu alkylfenylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G.

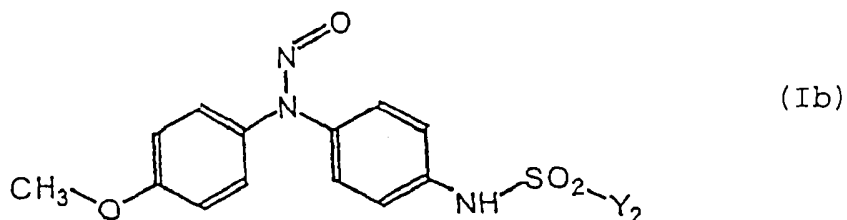
Ďalšou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I sú zvlášť zlúčeniny obecného vzorca Ia,



kde znamená

Y^1 skupinu pyridylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a vyššie definovanými skupinami R; skupinu pyrimidinylovú, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a vyššie definovanými skupinami R a skupinu benzylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a vyššie definovanými skupinami R.

Ďalšou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I sú zvlášť zlúčeniny obecného vzorca Ib,



kde znamená

Y^2 skupinu 3-pyridylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a skupinami R, skupinu fenylovú, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a vyššie definovanými skupinami R a skupinu $>CH=CH-Cy^O$, kde znamená Cy^O skupinu fenylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G.

Inou výhodnou podskupinou zlúčenín obecného vzorca I sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde znamená A skupinu -CO- a Y skupinu $\text{-(O)m-(alk'')n-Rcy}$ (karbamáty).

Skupinou RCy je s výhodou fenylová skupina substituovaná atómom fluóru, chlóru, metoxyskupinou, kyanoskupinou, skupinou pyridínovou, cinnamylovou, 2-metyl-1-propenovou, nitrátovou alebo oxazolylovou poprípade substituovanú metylovou skupinou.

Vynález sa týka nielen zlúčenín obecného vzorca I, ale tiež ich solí.

Pokiaľ obsahuje zlúčenina obecného vzorca I kyslú skupinu a napríklad karboxylovú skupinu, môže byť táto skupina vo forme solí s minerálnou alebo s organickou zásadou.

Ako príklady solí s minerálnou alebo s organickou zásadou sa uvádzajú soli s kovmi, zvlášť s alkalickými kovmi, s kovmi alkalických zemín a s prechodovými kovmi (ako sú napríklad sodík, draslík, vápnik, horčík alebo hliník) alebo sa zásadami, ako sú amoniak alebo sekundárne alebo terciárne amíny (napríklad dietylamín, trietylamín, piperidín, piperazín alebo morfolín) alebo so zásaditými aminokyselinami alebo s osamínmi (ako je napríklad meglumín) alebo s aminoalkoholmi (ako sú 3-aminobutanol a 2-aminoetanol).

Pokiaľ zlúčeniny obecného vzorca I obsahujú zásaditú skupinu a napríklad atóm dusíka, môžu vytvárať soli s organickými alebo s minerálnymi kyselinami.

Ako soli s organickými alebo s minerálnymi kyselinami sa uvádzajú príkladne hydrochlóríd, hydrobrómíd, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, citrát, meleát, fumarát, 2-naftalensulfonát a para-toluénsulfonát.

Vynález sa tiež týka solí, ktoré sú vhodné pre delenie alebo pre kryštalizáciu zlúčenín obecného vzorca I, ako sú soli s kyselinou pikrovou, šťavlovou a alebo ako sú soli s opticky aktívnymi kyselinami, napríklad s kyselinou vinnou, dibenzoylvinnou, mandľovou alebo kafrsulfonovou. Výhodnou skupinu solí však tvoria zlúčeniny obecného vzorca I so soľou farmaceuticky prijateľných kyselín alebo zásad.

Zlúčeniny obecného vzorca I zahrňujú všetky typy geometrických izomérov a stereoizomérov zlúčenín obecného vzorca I.

Výhodnými sú zlúčeniny objasnené v nasledujúcich príkladoch praktického prevedenia. Z nich sú obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa príkladu 1, 4, 6, 85, 86, 100, 243 a 251.

Ako predovšetkým výhodné zlúčeniny sa uvádzajú:

N-nitroso[fenyl][4-(3-pyridylsulfonylamíno)fenyl]amín,

N-nitroso[fenyl][4-(fenylsulfonylamíno)fenyl]amín,

N-nitroso[4-metoxyfenyl][4-(3pyridylkarbonylamíno)fenyl]amín,

N-nitroso[4-metoxyfenyl][4-{(4-metoxyfenyl)sulfonylamíno}-
fenyl]amín,

N-nitroso[4-metoxyfenyl][4-{(3-nitrofenyl)karbonylamíno}-
fenyl]amín.

Pripomínajú sa tiež zlúčeniny obecného vzorca I, kde

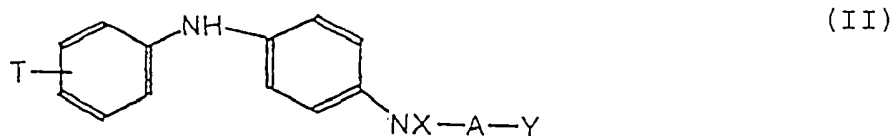
a) $T = 4-OCH_3$; $X = -CH_3$; $A = CO$; $Y = 3\text{-pyridyl}$;

b) $T = H$; $X = A-Y$; $A = CO$; $Y = 2\text{-tienyl}$;

c) $T = H$; $X = A-Y$; $A = SO_2$; $Y = \text{fenyl}$;

d) $T = H$; $X = H$; $A = CO-NH-SO_2$; $Y = \text{fenyl}$.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu jednoducho pripravovať nitrosáciou odpovedajúcich zlúčenín obecného vzorca II



kde T, X, A a Y majú u obecného vzorca I uvedený význam, pôsobením vhodného nitrozačného činidla.

Ako obzvlášť výhodné príklady nitrozačných činidiel sa uvádzajú dusitany alkalických kovov (a zvlášť dusitan sodný alebo draselný) alebo alkylnitrity s 1 až 4 atómmi uhlíka.

Ako výhodné dusitany alkalických kovov sa uvádza dusitan sodný. Ako výhodné alkylnitrity sa uvádza etylnitrit.

Avšak pracovníci v obore môžu používať akékoľvek nitrozačné činidlá, ako sú napríklad AgONO , BF_4NO , HOSO_3NO , nBuONO a tBuONO .

Množstvo potrebného nitrozačného činidla závisí na povahe použitého nitrozačného činidla a na reaktivite substrátu obecného vzorca II. Používa sa aspoň stechiometrické množstvo.

Obecne je molárny pomer nitrozačného činidla k substrátu obecného vzorca II v rozmedzí 1 až 30 ekvivalentov a s výhodou 1 až 20 ekvivalentov.

Pokiaľ je nitrozačným činidlom dusitan alkalického kovu, sú pracovníci v obore schopní upraviť reakčné podmienky tak, že sa používa toľko 1 až 10, s výhodou 1 až 5 a ešte lepšie 1 až 3 ekvivalenty dusitanu so zreteľom na substrát obecného vzorca II.

Pokiaľ je nitrozačným činidlom alkylnitrit, je výhodné prevádzať reakciu v prítomnosti 10 až 25 molárnych ekvivalentov nitritu, s výhodou 15 až 20 molárnych ekvivalentov nitritu so zreteľom na substrát obecného vzorca II.

Voľba rozpúšťadla a teplotných podmienok závisí zvlášť na type nitrozačného činidla voleného pre reakciu.

Pokiaľ je nitrozačným činidlom AgONO, nBuONO a tBuONO, volí sa ako rozpúšťadlo s výhodou cyklický alebo necyklický éter (napríklad dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxetán alebo dietylenglykoldimetyléter), alifatický alebo aromatický halogénovaný uhľovodík (napríklad chlórform, tetrachlórmetán, dichloretán, chlórbenzon alebo dichlórbenzon). Výhodným rozpúšťadlom je tetrahydrofuran, dietyléter alebo chlórform.

Reakčná teplota sa v prípade AgONO, nBuONO a tBuONO spravidla udržiava v rozmedzí 15 až 70° C, výhodnejšie v rozmedzí 17 až 60° C.

Zvlášť s výhodou sa v prípade AgONO a nBuONO reakcia prevádza v tetrahydrofurane alebo v dietylétere pri teplote v rozmedzí 15 až 30° C napríklad v rozmedzí 18 až 25° C.

V prípade tBuONO sa reakcia s výhodou prevádza v chlórforme pri teplote v rozmedzí 40 až 65° C napríklad v rozmedzí 50 až 60° C.

Pokiaľ sa ako nitrozačné činidlo používa AgONO, je žiadúce pridávať tionylchlóríd do reakčného prostredia.

Pokiaľ sa ako nitrozačné činidlo používa HOSO₃NO, prevádza sa reakcia s výhodou v soli alkalického kovu karboxylovej kyseliny s 1 až 5 atómi uhlíka, napríklad v

octane sodnom, pri reakčnej teplote v rozmedzí -10 až 30°C , výhodnejšie v rozmedzí -5 až 25°C .

Pokiaľ sa ako nitrozačné činidlo používa BF_4NO , používa sa ako vhodné rozpúšťadlo nitril napríklad acetónitril alebo izobutyronitril. Je žiadúce pridávať pyridín alebo N-dimetylaminopyridín do reakčného prostredia a prevádzať reakciu pri teplote v rozmedzí -30 až 10°C , výhodne v rozmedzí -25 až 5°C .

Pokiaľ sa ako nitrozačné činidlo používa dusitan alkalického kovu, prevádza sa nitrozačná reakcia s výhodou v silno polárnom protickom rozpúšťadle. Reakčné prostredie s výhodou obsahuje vodu a Brönstedovú alebo Lewisovú kyselinu.

Vhodnými kyselinami sú kyseliny halogénovové (ako kyselina chlorovodíková), kyselina sírová, síran hlinitý a kyselina octová a ich zmesi.

Podľa zvlášť výhodného prevedenia spôsobu podľa vynálezu sa môže pridávať alifatický alkohol typu alkanolu s 1 až 4 atómmi uhlíka (napríklad metanol a butanol).

Preto sa reakčné prostredie môže voliť z nasledujúcich systémov:

zmes metanolu, vody, kyseliny chlorovodíkovej a sírovej;

zmes vody a kyseliny sírovej;

zmes vody a kyseliny octovej;

zmes vody, butanolu a kyseliny chlorovodíkovej;

zmes vody síranu hlinitého; a

zmes vody a kyseliny chlorovodíkovej.

S výhodou sa reakcia dusitanu alkalického kovu a substrátu obecného vzorca II prevádza v zmesi kyseliny octovej a vody, pričom pomer zmesi kyseliny octovej k vode je v rozmedzí 80:20 až 20:80 a s výhodou v rozmedzí 60:40 až 40:60 napríklad 50:50.

Podľa výhodného prevedenia sa dusitan alkalického kovu najprv rozpustí vo vode a pridáva sa po kvapkách do roztoku substrátu obecného vzorca II v kyseline octovej.

Reakcia dusitanu alkalického kovu a substrátu obecného vzorca II sa prevádza pri teplote, ktorá závisí na reaktivite používaných zložiek: táto teplota je spravidla v rozmedzí -10 až 50°C a s výhodou pri teplote v rozmedzí -5 až 25°C .

Pokiaľ sa nitrozačná reakcia prevádza v zmesi kyseliny octovej a vody, je obzvlášť vhodná teplota v rozmedzí 15 až 25°C .

Reakcia alkylnitritu a substrátu obecného vzorca II sa prevádza s výhodou v prítomnosti alkanolu s 1 až 4 atómami uhlíka v polárnom aprotickom rozpúšťadle.

Ako vhodné alkanoly sa uvádzajú metanol, etanol, izopropanol a terc-butanol, pričom obzvlášť výhodným je etanol.

Výhodnými polárnymi rozpúšťadlami sú halogenované uhľovodíky, ako metylenchlóríd, chlórform, tetrachlórmetan, dichlóretan, chlórbenzon alebo dichlórbenzon; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan alebo dietylglykoldimetyléter, nitrily ako acetónitril alebo izobutyronitril; amidy ako formamid, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidinon alebo hexametylfosforamid; a zmesi týchto rozpúšťadiel v akomkoľvek pomere.

S výhodou sa nitrozačná reakcia (pokiaľ sa ako nitrozačné činidlo používa alkylnitrit) prevádza v zmesi alifatického halogénovaného uhľovodíka a nitrilu napríklad v pomere v rozmedzí 90:10 až 50:50 a s výhodou v zmesi chlóriformu a acetónitrilu v pomere v rozmedzí 90:10 až 70:30 v prítomnosti etanolu.

Množstvo alkanolu, ktoré sa nutne pridáva do reakčného prostredia, nemá pri spôsobe podľa vynálezu rozhodujúci význam.

Obecne sa pridáva hmotnostne 5 až 50 %, myslené na hmotnosť reakčného prostredia, a s výhodou 5 až 25 %.

Pokiaľ je nitrozačným činidlom alkylnitrit, udržiava sa reakčná teplota v rozmedzí -20 až 20°C , s výhodou v rozmedzí -10 až 10°C , napríklad v rozmedzí 0 až 5°C .

Podľa výhodného prevedenia vynálezu sa roztok alkylnitritu v alkanole pridáva po kvapkách do substrátu obecného vzorca II dopredu rozpusteného vo zvolenom polárnom rozpúšťadle.

Obmenene sa reakcia prevádza v silne polárnom prostredí pozostávajúcom zo zmesi alifatickej karboxylovej kyseliny s 1 až 4 atómmi uhlíka ($(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)\text{alkyl-COOH}$), odpovedajúceho anhydridu kyseliny a odpovedajúceho karboxylátu alkalického kovu v prítomnosti oxidu fosforečného. Príkladne reakčné prostredie pozostáva z kyseliny octovej, z acetanhydridu, z octanu draselného a z oxidu fosforečného. V takom prípade sa udržiava reakčná teplota v rozmedzí 10 až 100°C , s výhodou v rozmedzí 15 až 85°C .

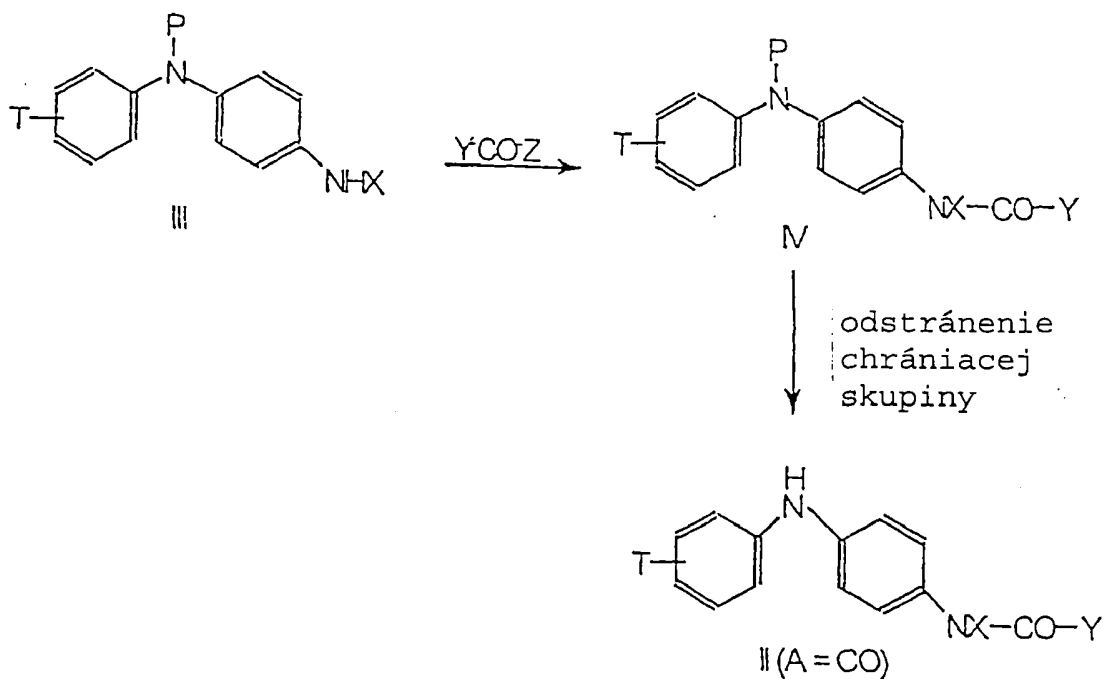
Zlúčeniny obecného vzorca II sa môžu pripravovať nasledujúcimi spôsobmi:

A - Príprava zlúčenín obecného vzorca II, kde znamená A skupinu CO a X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu

Variant A1

Schéma 1 objasňuje spôsob zvlášť vhodný pre prípravu zlúčenín obecného vzorca II.

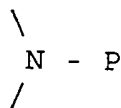
Schéma 1



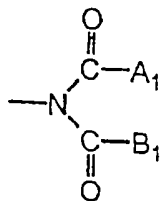
Podľa schémy 1 má T a Y význam uvedený u obecného vzorca II, X znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, P chrániacu skupinu aminoskupiny a Z skupinu hydroxylovú alebo zbytok aktivačnej skupiny karboxylovej kyseliny definovaný nižšie.

Ako skupiny chrániace aminoskupinu sa uvádzajú acylové skupiny typu R-CO (kde znamená R atóm vodíka alebo skupinu alkylovú, cykloalkylovú, arylovú, arylalkylovú alebo hétéroarylalkylovú, pričom je skupina R popripade substituovaná alkylovou skupinou, alkoxyskupinou alebo atómom halogénu), skupiny vytvárajúce močovinu obecného vzorca -CO-NA₂B₂, alebo skupiny vytvárajúce uretan obecného vzorca -CO-

OA_2 , (kde znamená A_2 a B_2 na sebe nezávisle skupinu alkylovú, arylovú, arylalkylovú, cykloalkylovú, poprípade substituovanú alkylovou skupinou, alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo A_2 a B_2 vytvárajú spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, monocyklickú alebo polycyklickú skupinu, s výhodou skupinu monocyklickú alebo bicyklickú nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú héterocyklickú poprípade substituovanú alkylovou skupinou, alkoxy skupinou alebo atómom halogénu, skupinu vytvárajúceho tiouretan obecného vzorca $-CS-NA_2B_2$, (kde A_2 a B_2 majú vyššie uvedený význam), diacylové skupiny, kde



v obecnom vzorci III a IV znamená skupinu



kde znamená A_1 a B_1 na sebe nezávisle skupinu alkylovú, arylovú, arylalkylovú, cykloalkylovú, poprípade substituovanú alkylovou skupinou, alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo A_1 a B_1 vytvárajú spolu s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, monocyklickú alebo polycyklickú skupinu, s výhodou skupinu monocyklickú alebo bicyklickú nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú héterocyklickú poprípade substituovanú alkylovou skupinou, alkoxy skupinou alebo atómom halogénu, ako sú skupina ftalimidová, tetrahydropyranylová a redšie skupina alkylová, alkenylová (allylová alebo izopropenylová), arylalkylová ako tritylová alebo benzylová a skupiny benzyldenového typu.

Ako príklady skupín, chrániacich aminoskupinu, sa uvádzajú

skupina formylová, acetylová, chloracetylová, dichloracetylová, fenylacetylová, tienylacetylová, terc-butoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, tritylová, p-metoxybenzylová, difenylmetylová, benzyllidenová, p-nitrobenzyllidenová, m-nitrobenzyllidenová, 3,4-metylendioxybenzyllidenová a m-chlórbenzyllidenová skupina.

Ako obzvlášť výhodné chrániace skupiny sa uvádzajú zvlášť skupina alkoxykarbonylová s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkoxy podiele a arylalkoxykarbonylová so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkoxy podiele, ako sú skupina terc-butoxykarbonylová a benzyloxykarbonylová.

Zlúčeniny obecného vzorca II sa získajú odstránením chrániacej skupiny P z odpovedajúcich zlúčenín obecného vzorca IV. Odstraňovanie chrániacej skupiny sa prevádza o sebe známym spôsobom. Vhodné spôsoby sú popísané hlavne v publikácii *Protectiv Groups in Organic Synthesis*, Greene T.W. a Wuts P.G.M., John Wiley and Sons, 1991 a *Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

Zlúčeniny obecného vzorca IV sa pripravujú jednoducho reakciou odpovedajúceho amínu obecného vzorca III so zlúčeninou obecného vzorca Y-CO-Z, kde je zlúčeninou Y-CO-Z karboxylová kyselina (kde Z znamená skupinu -OH) alebo jej aktivovaná forma.

Ak Y-CO-Z znamená karboxylovú kyselinu v aktivovanej forme, sú výhodnými aktivačné skupiny o sebe dobre známe, napríklad atóm chlóru, brómu, skupina azidová, imidazolidová, p-nitrofenoxyskupina, skupina 1-benzotriazolová, N-O-sukcinimidová, acyloxyskupina a zvlášť piváloyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina s 1 až 4 atómmi uhlíka v

alkoxypodiele, ako skupina $C_2H_5O-CO-O-$ a dialkyl-O-ureidoskupina alebo dicykloalkyl-O-ureidoskupina.

Pokiaľ Z v zlúčenine Y-CO-Z znamená hydroxylovú skupinu, prevádza sa reakcia zlúčeniny Y-CO-Z so zlúčeninou obecného vzorca III v prítomnosti kopulačného činidla, ako je karbodiimid poprípadе v prítomnosti aktivačného činidla, ako je hydroxybenzotriazol alebo hydroxysukcinimid, pri vytvorení ako medziproduktu dialkyl-O-ureidu alebo dicykloalkyl-O-ureidu. Ako reprezentatívne kopulačné činidlá sa uvádzajú dicyklohexylkarbodiimid, diizopropylkarbodiimid, karbodiimidy, ktoré sú rozpustné vo vodnom prostredí alebo bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfonylchlóríd.

Podľa zvlášť výhodného prevedenia znamená Y-CO-Z zlúčeninu Y-CO-hal, kde znamená hal atóm halogénu, zvlášť atóm chlóru.

Ak znamená Y-CO-Z zlúčeninu Y-CO-hal, je žiadúce prevádzať reakciu v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady, napríklad v prítomnosti hydroxidu (ako hydroxidu amónneho alebo hydroxidu alkalického kovu), uhličitanu (ako uhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy), alkoxidu alkalického kovu, amidu alkalického kovu, amoniaku, trietylamínu, tributylamínu, pyridínu alebo N-metylmorfolínu.

Môžu sa použiť tiež iné vhodné zásady ako zásady na živičnom nosiči. Živice takéhoto typu sú obchodne dostupné. Príkladne sa uvádzajú živice N,N-(diizopropyl)aminometylpolystyrénová a morfolinometylpolystyrénová.

Molárny pomer zásady k zlúčenine obecného vzorca III je obecnе v rozmedzí 1 až 10 ekvivalentov a s výhodou v rozmedzí 1 až 5 ekvivalentov. Reakcia sa však tiež môže prevádzať pri

veľkom nadbytku zásady bez narušenia správneho priebehu reakcie.

Reakcia sa s výhodou prevádza v rozpúšťadle. V určitých prípadoch môže ako rozpúšťadlo pôsobiť zásada. To platí napríklad pre pyridín.

Ako obmena sa s výhodou volí polárne aprotické rozpúšťadlo a napríklad halogénovaný uhľovodík, ako metylenchlóríd, chlórform, tetrachlórmetan, dichlóretan, chlórbenzon alebo dichlórbenzon, pričom je obzvlášť výhodným rozpúšťadlom dichlóretan.

Zlúčeniny obecného vzorca III a Y-CO-hal sa s výhodou nechávajú reagovať v stechiometrickom pomere. Ale i tak sa môže používať nadbytok halogenidu kyseliny. V takom prípade je molárny pomer Y-CO-hal k zlúčenine obecného vzorca III v rozmedzí 1 až 2 a s výhodou v rozmedzí 1 až 1,5.

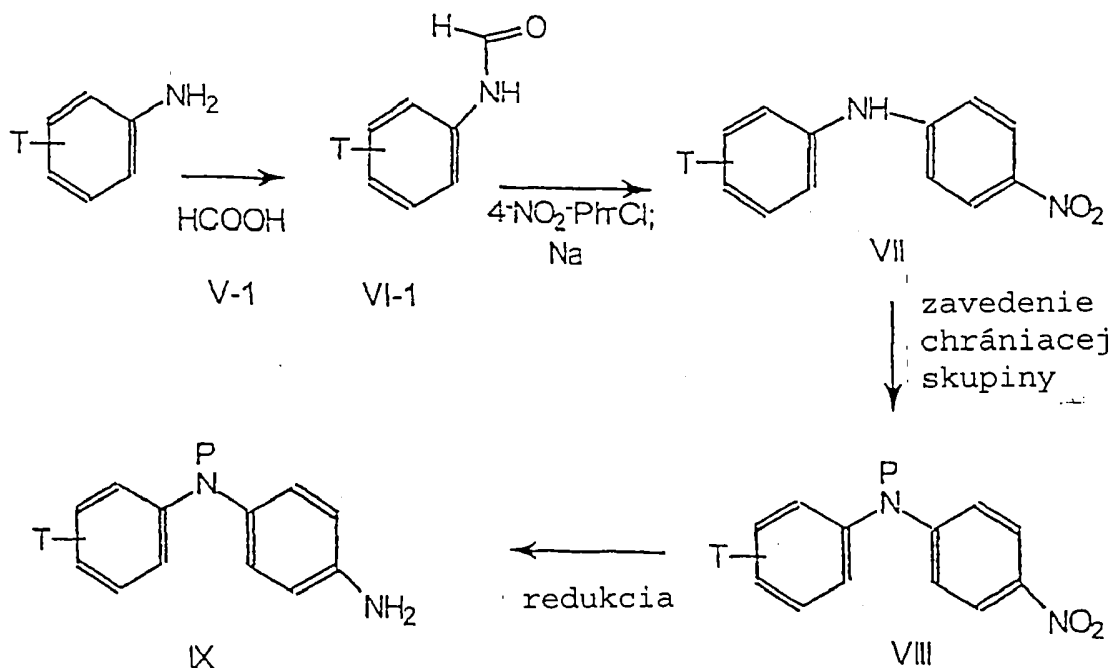
V priebehu reakcie Y-CO-hal so zlúčeninou obecného vzorca III saobecne udržiava teplota v rozmedzí -20 až 20°C a s výhodou v rozmedzí -10 až 10°C , napríklad v rozmedzí 0 až 5°C .

Ak znamená Y-CO-Z zlúčeninu Y-CO-OH, je zvlášť výhodné používať bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonylchlórídu ako kopulačné činidlo v pomere v rozmedzí 1 až 2 a s výhodou 1 až 1,5 molárnych ekvivalentov so zreteľom na zlúčeninu obecného vzorca III, pričom sa reakcia prevádza v polárnom organickom rozpúšťadle, ako je halogénovaný uhľovodík.

Pri tomto prevedení (Y-CO-Z = Y-CO-OH) sú ako rozpúšťadlá vhodné halogénované uhľovodíky, pričom je obzvlášť vhodným dichlórmetan, a žiaduca je prítomnosť zásady v reakčnom prostredí. S výhodou je zásadou niektorá zo vyššie uvedených zásad. S výhodou je molárny pomer Y-CO-OH k

zlúčenine obecného vzorca III v rozmedzí 1 až 2 a zvlášť v rozmedzí 1 až 1,5 a reakčná teplota sa udržiava v rozmedzí -20 až 20°C a s výhodou v rozmedzí -10 až 10°C , napríklad v rozmedzí 0 až 5°C .

Spôsob prípravy zlúčeniny obecného vzorca III objasňuje schéma 2.

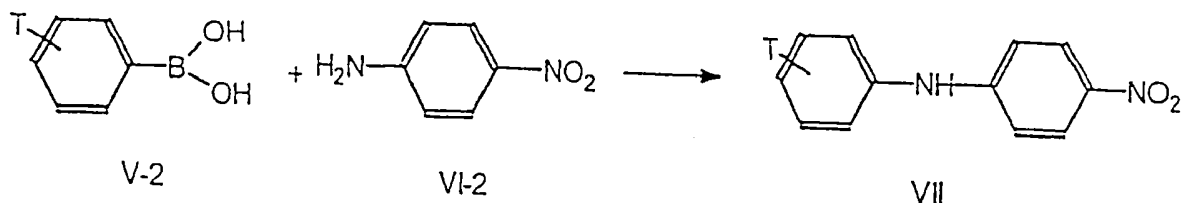


V prvom stupni sa vhodný anilín obecného vzorca V-1, kde **T** má význam uvedený u obecného vzorca III, necháva reagovať s kyselinou mravčou pri použití aromatického uhľovodíka, ako toluénu, ako rozpúšťadla, čím sa získa amid obecného vzorca VI-1. Tento amid sa necháva reagovať s p-nitrofenylchlórídmi v prítomnosti sodíku v zmesi amidu a aromatického uhľovodíka ako rozpúšťadla (napríklad zmesi toluénu a dimetylformamidu), pri teplote v rozmedzí 100 až 200°C , v prítomnosti zásady (napríklad hydroxidu sodného), čím sa získa difenylamín obecného vzorca VII. Chránením aminoskupiny amínu obecného vzorca VII sa získa chránený amín obecného vzorca VIII, ktorý sa redukuje, takže sa nitroskupina prevádza na aminoskupinu pri získaní zlúčeniny obecného vzorca IX. Táto redukcia sa

prevádza napríklad katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti palládia na uhlie.

Pracovník v obore ľahko určí presné reakčné podmienky pre tieto reakcie, pretože to sú reakcie v organickej chémii bežné.

Zlúčenina obecného vzorca VII sa môže pripravovať reakciou vhodného dihydroxyboranu (zlúčenina obecného vzorca V-2 nižšie) s vhodným anilínom (zlúčenina obecného vzorca VI-2 nižšie) podľa reakčnej schémy:



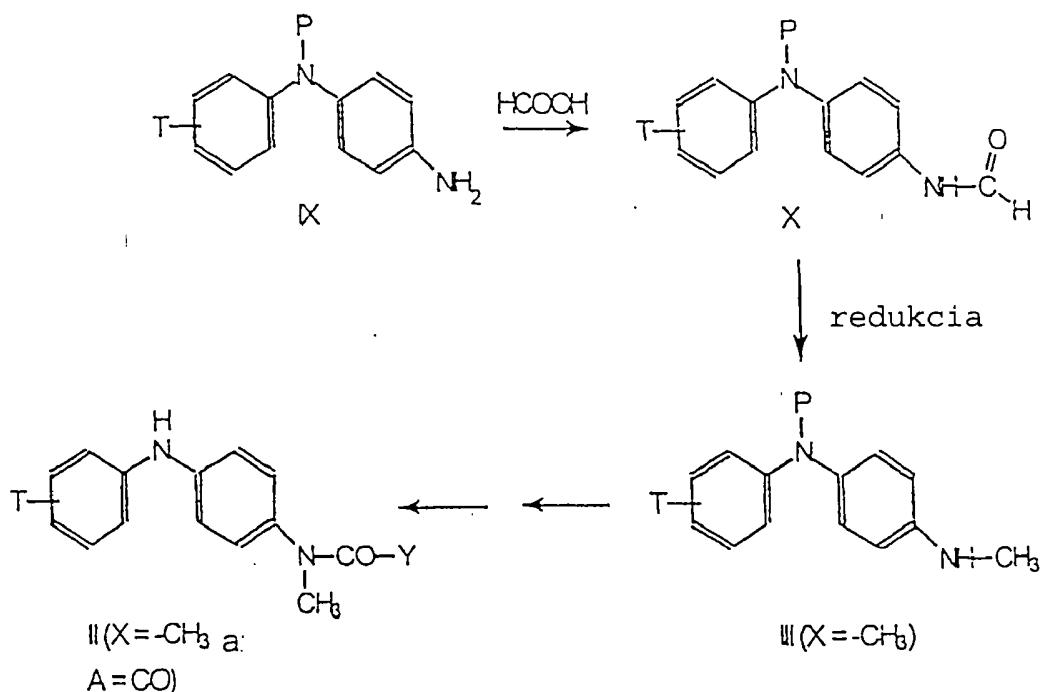
Ako vhodné reakčné podmienky sa uvádzajú:

- použitie alifatického alebo aromatického halogénovaného uhľovodíka ako rozpúšťadla, napríklad metylenchlóridu, tetrachlórmetanu, dichlóretanu, chlórbenzonu, dichlórbenzonu alebo chlórformu a ich zmesi (s výhodou metylenchlóridu);
- prítomnosť zásady v reakčnom prostredí zvlášť trietylamínu, tributylamínu, pyridínu alebo 4-dimetylaminopyridínu (a s výhodou trietylamínu);
- prítomnosti diacetátu meďného (Cu(OAc)₂; a
- teplota v rozmedzí 10 až 60° C a zvlášť v rozmedzí 15 až 50° C.

Variant A2

Tento druhý variant umožňuje pripraviť zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu CO a X metylovú skupinu.

Prípravu objasňuje schéma 3.



Symbody T a P majú význam uvedený u obecného vzorca III a Y má vyššie uvedený význam u obecného vzorca I.

V prvom stupni sa vhodný amín obecného vzorca IX spracováva kyselinou mravčou pri získaní amidu obecného vzorca X. Kyselina mravčia a amín obecného vzorca IX sa nechávajú navzájom reagovať v stechiometrickom množstve. S výhodou je molárny pomer kyseliny mravčej k amínu obecného vzorca IX v rozmedzí 1 až 1,5 a výhodnejšie v rozmedzí 1 až 1,3.

Reakcia sa môže prevádzať v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je poprípade halogénovaný aromatický uhľovodík, napríklad benzén, toluén, xylén, chlórbenzon alebo dichlórbenzon. V prvom stupni sa reakčné prostredie udržiava na teplote v rozmedzí 10 až 40° C, s výhodou v rozmedzí 20 až 30° C po dobu 5 až 48 hodín, napríklad 10 až 24 hodín. Potom sa zmes zahrievaním udržiava na teplote 80 až 150° C a s výhodou v rozmedzí 90 až 120° C až do odstránenia vody, čím sa získa žiadaná zlúčenina obecného vzorca X.

V ďalšom stupni sa vytvorený amid obecného vzorca X redukuje pôsobením vhodného redukčného činidla, ako je bóran, trichlórsilan, systém dimetylsulfid/bóran (SMe_2 , BH_3) a systém $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O/NaBH}_4$. Podľa výhodného prevedenia sa používa nadbytku systém dimetylsulfid/bóran. Molárny pomer systému dimetylsulfid/bóran k amidu obecného vzorca X sa udržiava v rozmedzí 1,5 až 5 ekvivalentov a výhodnejšie v rozmedzí 2 až 4 ekvivalenty, napríklad v rozmedzí 2 až 3 ekvivalenty.

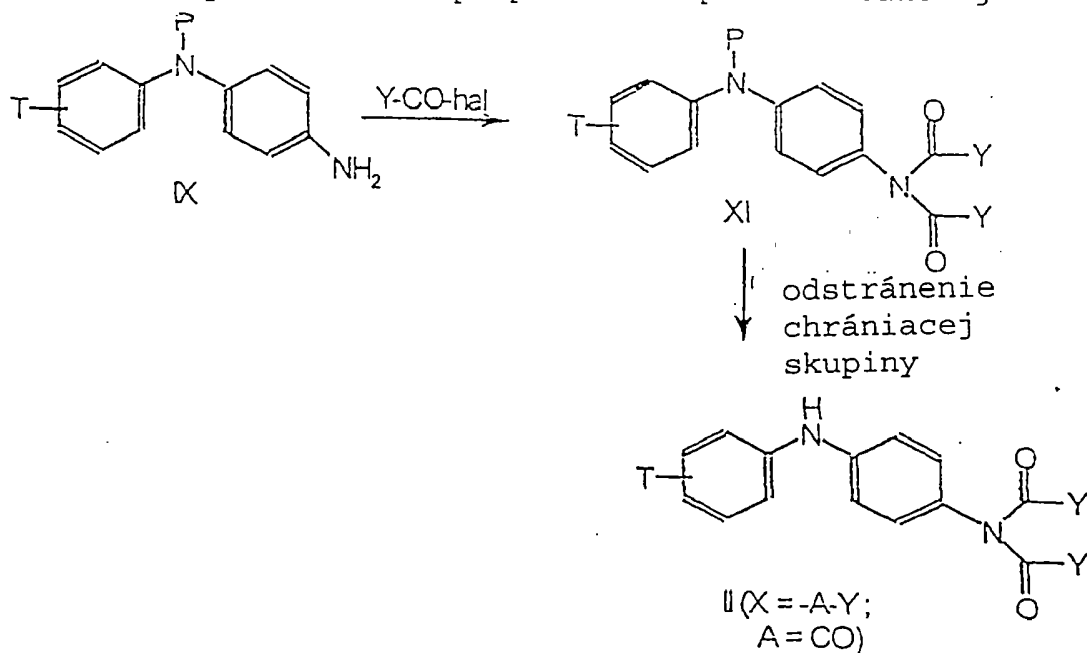
Redukcia sa s výhodou prevádza v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ktorým je zvlášť éter, ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan alebo dietylenglykoldimetyléter. Obzvlášť výhodným rozpúšťadlom je dimetoxyetan. Reakčné prostredie pri redukcii sa s výhodou udržiava na teplote 40 až 100°C , zvlášť v rozmedzí 50 až 80°C .

Po reakcii sa reakčné prostredie spracováva o sebe známym spôsobom. Reakčné prostredie sa obvykle ochladí na teplotu v rozmedzí -10 až 10°C , do prostredia sa pridá voda, pričom sa vytvorený amín obecného vzorca III izoluje.

Konverzia zlúčeniny obecného vzorca III na zlúčeninu obecného vzorca II sa prevádza spôsobom podľa schémy 1 reakciou s vhodnou karboxylovou kyselinou alebo s jej aktivovaným derivátom obecného vzorca Y-CO-Z a odstránením chrániacej skupiny z aminoskupiny sa získa difenylamín.

B - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu CO a X skupinu $-\text{A-Y}$.

Tieto zlúčeniny sa môžu pripravovať podľa reakčnej schémy 4:



Symbody Y a T majú význam uvedený u obecného vzorca II a P má vyššie uvedený význam u obecného vzorca III.

Reakcia zlúčeniny obecného vzorca IX s halogénidom kyseliny obecného vzorca Y-CO-hal, kde Y má význam uvedený u obecného vzorca II a hal znamená atóm halogénu, s výhodou atóm chlóru, sa prevádza o sebe známym spôsobom za podobných podmienok, aké sa používajú pre reakciu zlúčeniny obecného vzorca III so zlúčeninou obecného vzorca Y-CO-Z, kde znamená Z atóm halogénu (schéma 1) s tou výnimkou, že je nutné prevádzať spôsob v prítomnosti aspoň dvoch ekvivalentov Y-CO-hal na ekvivalent zlúčeniny obecného vzorca IX.

Spravidla je molárny pomer zlúčeniny Y-CO-hal k zlúčenine obecného vzorca IX v rozmedzí 2 až 10, napríklad v rozmedzí 2 až 5 a výhodnejšie v rozmedzí 2 až 4.

Podľa zvlášť výhodného prevedenia tohoto spôsobu sa Y-CO-hal, rozpustený v rozpúšťadle, pridáva po častiach približne 1 molárneho ekvivalentu do reakčného prostredia. Pri každom pridaní Y-CO-hal sa súčasne pridáva zásada. Pri každom pridaní sa udržiava molárny pomer zásady k zlúčenine Y-

CO-hal v rozmedzí 1,5 až 10 a s výhodou v rozmedzí 1,5 až 3. Celkové množstvo použitého amínu pri reakcii je v rozmedzí 1,5 až 10 ekvivalentov a s výhodou v rozmedzí 1,5 až 3 ekvivalenty na mol Y-CO-hal.

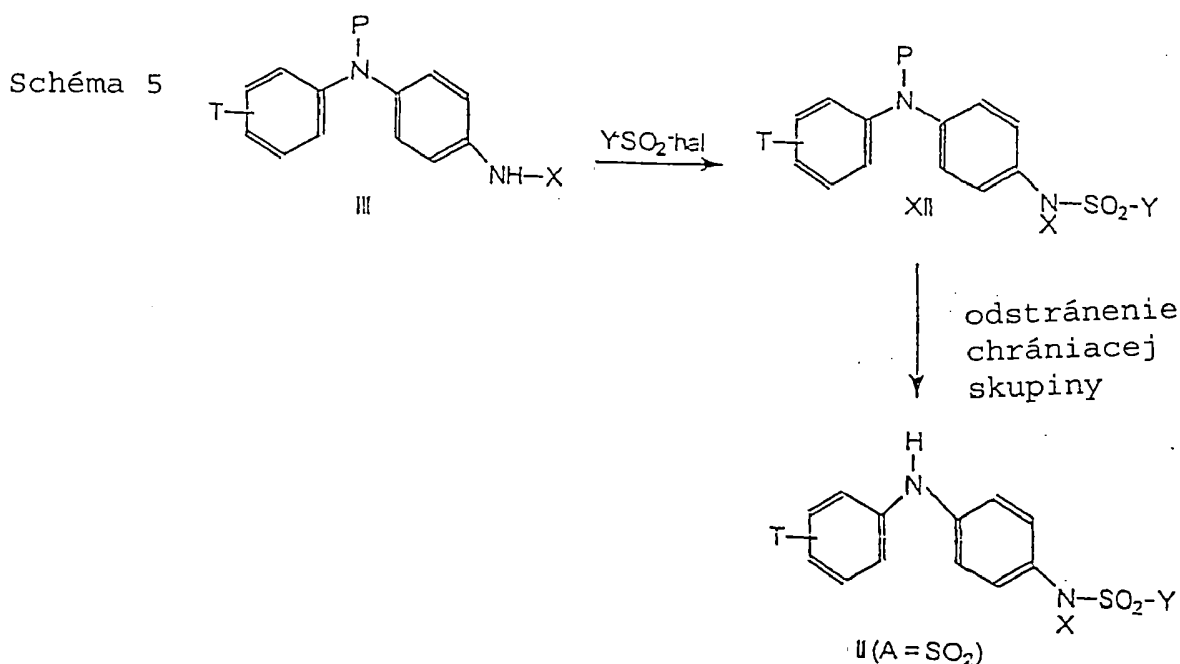
Ako výhodné reakčné podmienky sa uvádzajú použitie trietylamínu ako zásady, dichlórmetanu ako rozpúšťadla a teploty v rozmedzí 10 až 50° C a s výhodou v rozmedzí 20 až 30° C v priebehu pridávania reakčných činidiel a teploty v rozmedzí 30 až 80° C a s výhodou v rozmedzí 30 až 50° C po dobu 30 minút až 15 hodín (napríklad 1 až 5 hodín) po ukončenom pridaní reakčných činidiel.

Zo zlúčeniny obecného vzorca XI sa potom odstráni chrániaca skupina P z amínoskupiny. Táto reakcia sa prevádza o sebe známym spôsobom.

C - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu SO₂ a X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu.

Tieto zlúčeniny sa môžu pripravovať podľa reakčnej schémy 5.

Vhodný amín obecného vzorca III sa necháva reagovať s sulfonylhalogenidom obecného vzorca Y-SO₂-hal, kde Y má význam uvedený u obecného vzorca II a hal znamená atóm halogénu, s výhodou atóm chlóru. Molárny pomer sulfonylhalogenidu k zlúčenine obecného vzorca XI je s výhodou v rozmedzí 1 až 2 a predovšetkým v rozmedzí 1 až 1,5.



Symboly P a T majú význam uvedený u obecného vzorca III, Y má vyššie uvedený význam u obecného vzorca I a X znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka.

Reakcia sa s výhodou prevádza pri teplote v rozmedzí -10 až 10° C, napríklad v rozmedzí -5 až 5° C, v prítomnosti zásady definovanej vyššie pre prípad reakcie zlúčeniny obecného vzorca III sa zlúčeninou obecného vzorca Y-CO-hal (schéma 1).

Ako výhodné zásady sa uvádzajú pyridín a trietylamín. S výhodou je molárny pomer zásady k zlúčenine Y-SO₂-hal v rozmedzí 1,5 až 10, zvlášť v rozmedzí 1,5 až 5 a najlepšie v rozmedzí 1,5 až 3. Pri obmenenom spôsobe môže zásada pôsobiť ako rozpúšťadlo, pričom sa používa v veľkom nadbytku v reakčnom prostredí. Príkladom zásady, vhodnej ako rozpúšťadlo, je pyridín.

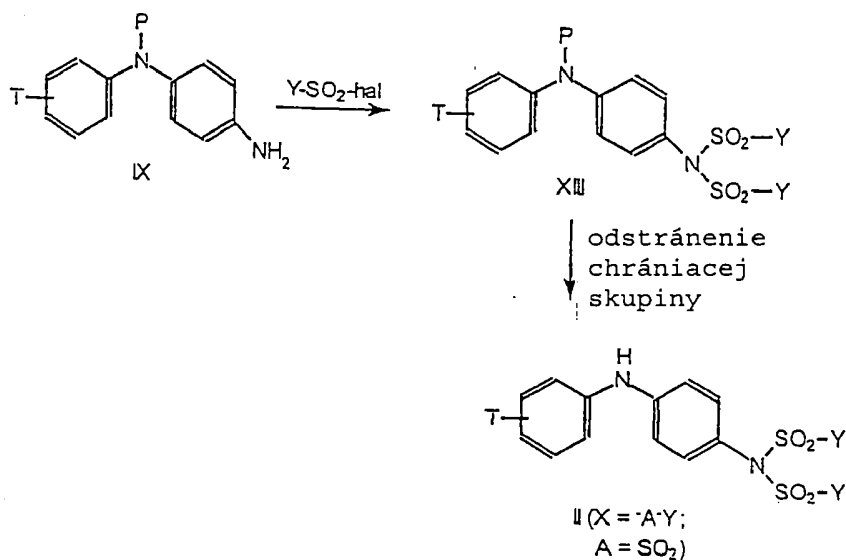
Pokiaľ sa reakcia zlúčeniny obecného vzorca III so zlúčeninou obecného vzorca Y-SO₂-hal prevádza v rozpúšťadle odlišnom od zásady, je rozpúšťadlom s výhodou polárne aprotické rozpúšťadlo volené zo súboru zahrňujúceho alifatické alebo aromatické halogénované uhľovodíky (ako sú

metylenchlóríd, chlórform, tetreachlórmetan, dichlóretan, chlórbenzon alebo dichlórbenzon) alebo étery (ako sú dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyetan alebo dietylenglykoldimetyléter), nitrily (ako sú acetónitril alebo izobutyronitril) alebo amidy (ako sú formamid, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon alebo hexamet- hylfosforamid).

Reakčná teplota sa s výhodou udržiava v rozmedzí -30 až 50°C a zvlášť v rozmedzí -10 až 10°C . Zlúčenina obecného vzorca XII sa potom izoluje. Zlúčenina sa spracováva o sebe známym spôsobom, pričom sa odstraňuje chrániaca skupina P z aminoskupiny.

D - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu SO_2 a X skupinu $-\text{A}-\text{Y}$

Tieto zlúčeniny sa môžu pripravovať podľa reakčnej schémy 6.



Symbody T a P majú význam uvedený u obecného vzorca III, Y má vyššie uvedený význam u obecného vzorca I.

Pre prípravu zlúčenín obecného vzorca XIII je nutné nechávať reagovať aspoň dva ekvivalenty sulfonylhalogenidu

obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal so zlúčeninou obecného vzorca IX. S výhodou je molárny pomer zlúčeniny obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal k zlúčenine obecného vzorca IX v rozmedzí 2 až 10 a zvlášť v rozmedzí 2 až 5, napríklad v rozmedzí 2 až 4.

Reakcia zlúčeniny obecného vzorca IX so zlúčeninou obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal sa prevádza v prítomnosti zásady; môžu sa používať zásady uvedených pre reakciu zlúčeniny obecného vzorca III so zlúčeninou obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal podľa schémy 5. S výhodou je molárny pomer zásady k zlúčenine $Y-SO_2$ -hal v rozmedzí 2 až 10, zvlášť v rozmedzí 2 až 5 a napríklad v rozmedzí 3 až 4. Ako výhodná zásada sa uvádza trietylamin. Reakcia zlúčeniny obecného vzorca IX so zlúčeninou obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal sa buď prevádza v prítomnosti zásady, napríklad pyridínu, ako rozpúšťadla, alebo v niektorom z výhodných rozpúšťadiel uvedených pre reakciu zlúčeniny obecného vzorca III so zlúčeninou obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal (schéma 5) a zvlášť v alifatickom halogénovanom uhľovodíka, ako je dichlórmetan.

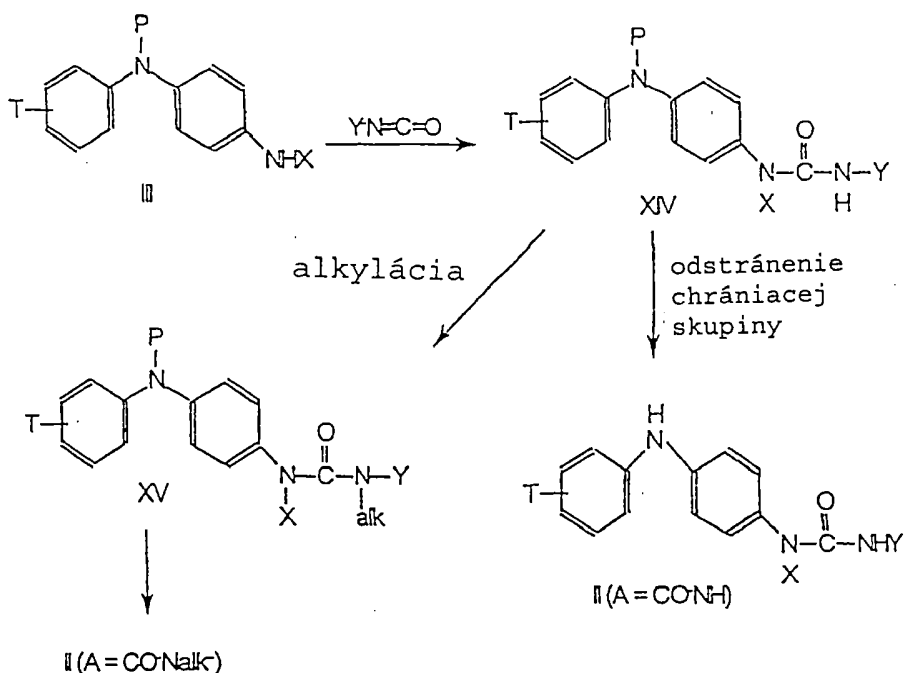
Podľa výhodného prevedenia vynálezu sa $Y-SO_2$ -hal a zásada pridávajú po častiach do roztoku zlúčeniny obecného vzorca IX v rozpúšťadle. Pri každom pridaní sa pridáva 1 až 1,5 ekvivalentov $Y-SO_2$ -hal sa zreteľom na zlúčeninu obecného vzorca IX a 1 až 1,5 ekvivalentov zásady sa zreteľom na zlúčeninu obecného vzorca IX.

Reakcia zlúčeniny obecného vzorca IX sa zlúčeninou obecného vzorca $Y-SO_2$ -hal sa s výhodou prevádza pri teplote v rozmedzí 10 až 50° C a výhodnejšie v rozmedzí 20 až 30° C.

E - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu $-CO-NRa-$ a X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu.

Zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená Ra atóm vodíka sa môžu pripravovať napríklad podľa reakčnej schémy 7.

Schéma 7



Symbolsy T a P majú význam uvedený u obecného vzorca III, Y má vyššie uvedený význam u obecného vzorca I a X znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka a alk alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka.

V prvom stupni sa zlúčeniny obecného vzorca XIV pripravujú reakciou zlúčeniny obecného vzorca III s izokyanátom obecného vzorca $\text{Y-N}=\text{C}=\text{O}$. Reakcia sa prevádza s výhodou v rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí 10 až 50° C, v prítomnosti 0,8 až 1,3 ekvivalentov izokyanátu so zreteľom na zlúčeninu obecného vzorca III.

Podľa výhodného prevedenia je molárny pomer izokyanátu k zlúčenine obecného vzorca III v rozmedzí 0,8 až 1 a reakčná teplota je v rozmedzí 20 až 30° C.

Výhodnými rozpúšťadlami sú polárne aprotické rozpúšťadlá typu alifatického alebo aromatického halogénovaného uhľovodíka, ako sú metylenchlóríd, chlórform,

tetreachlórmetan, dichlóretan, chlórbenzon alebo dichlórbenzon. Hlavne je výhodným rozpúšťadlom dichlórmetan.

Žiadané zlúčeniny obecného vzorca XIV sa na konci reakcie izolujú.

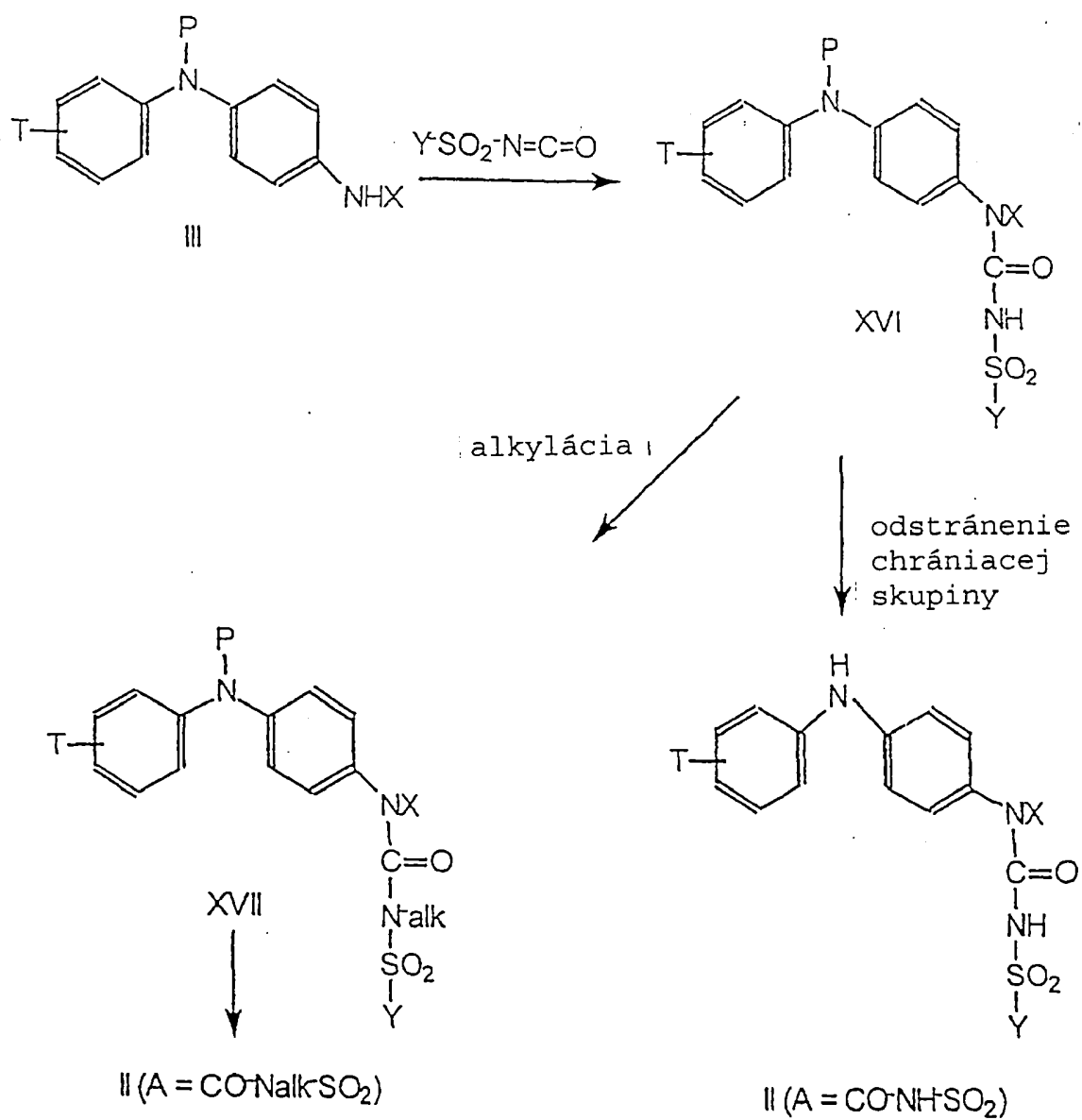
Zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená Ra atóm vodíka, sa ľahko získajú zo zlúčenín obecného vzorca XIV odstránením skupiny P chrániace aminoskupinu.

Zlúčeniny obecného vzorca XV sa môžu ľahko pripravovať zo zlúčenín obecného vzorca XIV alkyláciou aminoskupiny napríklad pôsobením alkylhalogenidu v prítomnosti zásady. Pokiaľ znamená X atóm vodíka v zlúčenine obecného vzorca XIV, je pre prípravu zlúčeniny obecného vzorca XV, kde znamená X atóm vodíka, nutné najprv chrániť aminoskupinu, viazanú priamo na fenylovú skupinu, pred alkyláciou aminoskupiny skupiny $-NH-Y$. Po alkylácii sa chrániaca skupina odstráni pri získaní zlúčeniny obecného vzorca XV.

Odstránením chrániacej skupiny zo zlúčeniny obecného vzorca XV sa získa zlúčenina obecného vzorca II, kde znamená A skupinu $-CO-NRa$, kde znamená Ra alkylovú skupinu a X buď atóm vodíka alebo alkylovú skupinu.

F - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu $-CO-NRa-SO_2-$ a X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu

Schéma 8



Symbole T a P majú význam uvedený u obecného vzorca III, Y má vyššie uvedený význam u obecného vzorca I a X znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka a alk znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka

V prvom stupni sa zlúčenina obecného vzorca III necháva reagovať so sulfonylizokyanátom obecného vzorca $Y-SO_2-N=C=O$. Doporučené reakčné podmienky sú rovnaké, ako sú obecne popísané vyššie pre reakciu zlúčeniny obecného vzorca III s izokyanátom obecného vzorca $Y-N=C=O$ (schéma 7).

Ako rozpúšťadlo sa s výhodou používa alifatický alebo aromatický halogénovaný uhľovodík, vyššie popísaný, zvlášť dichlórmetan.

S výhodou sa používa 1 až 1,3 ekvivalentu sulfonylizokyanátu so zreteľom na zlúčeninu obecného vzorca III.

Je výhodné prevádzať reakciu v prítomnosti zásady, napríklad trietylamínu a obcejšie v niektorej z vyššie popísaných zásad.

Žiadané zlúčeniny obecného vzorca XVI sa na konci reakcie izolujú.

Po odstránení skupiny chrániacej aminoskupinu zlúčeniny obecného vzorca XVI sa získa zlúčenina obecného vzorca II, kde znamená Ra atóm vodíka.

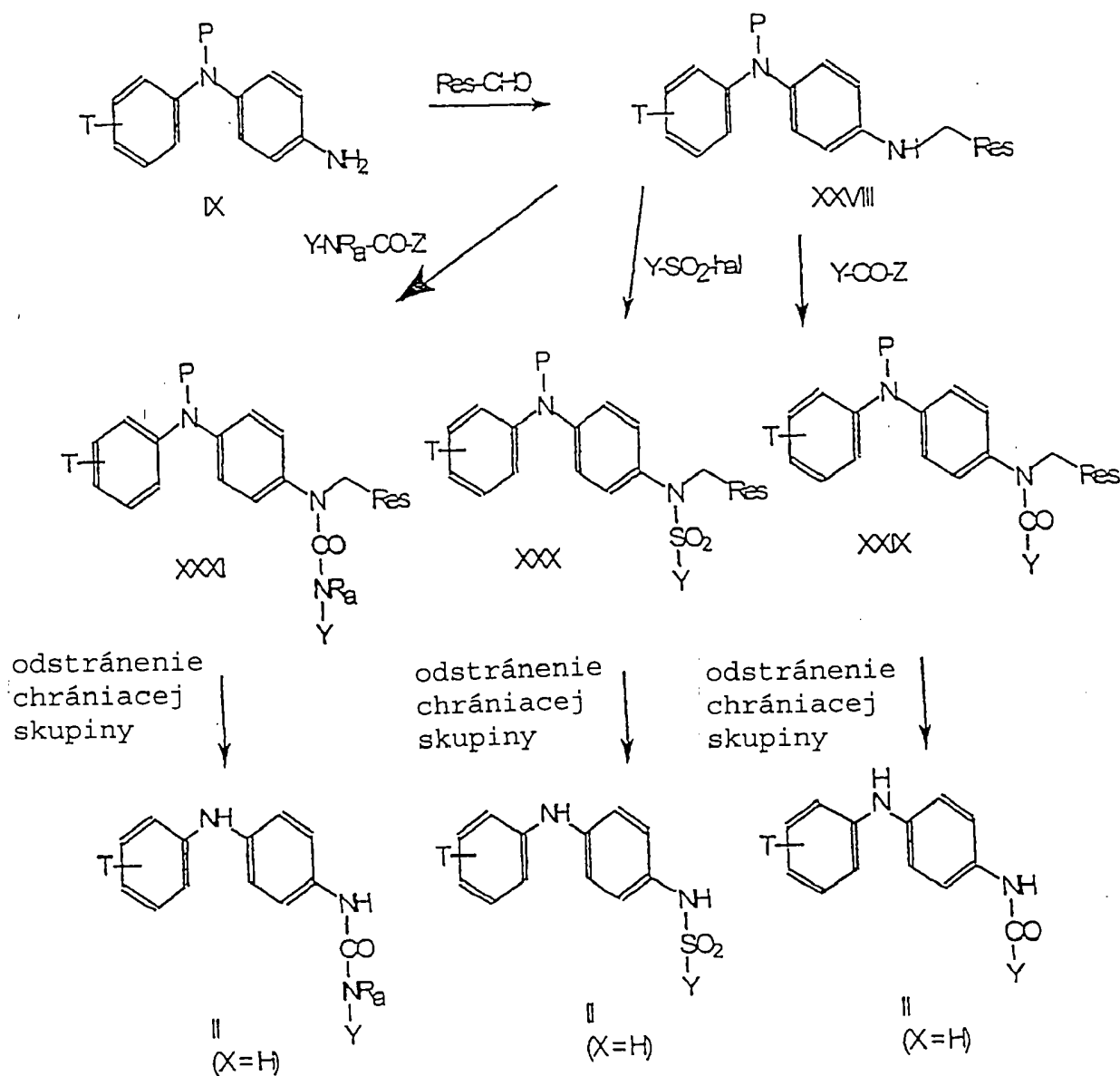
Zlúčenina obecného vzorca XVI sa tiež môže alkylovať reakciou pred odstránením skupiny chrániacej aminoskupinu, čím sa získa ako medziprodukt zlúčenina obecného vzorca XVII.

Ak X v zlúčenine obecného vzorca XVI znamená atóm vodíka, je pre prípravu zlúčeniny obecného vzorca XVII, kde znamená X atóm vodíka, nutné pred alkyláciou dočasne chrániť aminoskupinu viazanú priamo na fenylovú skupinu difenylamínu obecného vzorca XVI. Bezprostredne po alkylácii sa chrániaca skupina z aminoskupiny odstráni pri získaní zlúčeniny obecného vzorca XVII. Odstránením chrániacej skupiny zo

zlúčeniny obecného vzorca XVII sa získa zlúčenina obecného vzorca II, kde znamená A skupinu $-\text{CO}-\text{NR}_a-\text{SO}_2-$, a R_a alkylovú skupinu.

G - Príprava zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ alebo $-\text{CO}-\text{NR}_a$ (s výhodou skupinu $-\text{CO}-$ alebo $-\text{SO}_2-$) a X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu

Schéma 9



Zlúčenina $Y-SO_2$ -hal je definovaná v prípade schémy 5; zlúčenina $Y-CO-Z$ je definovaná v prípade schémy 1; a v zlúčenine obecného vzorca $Y-NR_a-CO-Z'$ symboly Y a R_a majú význam uvedený u obecného vzorca I a Z' má rovnaký význam ako Z definovaný v prípade schémy 5. Res-CHO znamená živicu funkcionalizovanú formylovými skupinami.

V prvom stupni zlúčenina obecného vzorca IX sa necháva reagovať so živicom za podmienok vhodných pre podporu redukčnej aminačnej reakcie formylovej skupiny živice. Tieto podmienky sa riadia používaným typom živice.

S výhodou sa roztok zlúčeniny obecného vzorca IX a živice pripravuje v alifatickom hydrogénovanom uhľovodíku v prítomnosti protickej kyseliny, ako je kyselina octová a do zmesi sa pridá hydrid, ako je triacetoxyborohydrid.

V druhom stupni sa získaná funkcionalizovaná živica necháva reagovať so zlúčeninou obecného vzorca $Y-CO-Z$, $Y-SO_2$ -hal alebo $Y-NR_a-CO-Z'$ pri bežných podmienkach a zvlášť v prítomnosti zásady, ako sú zásady obecné doporučené v prípade prípravy podľa schémy 1.

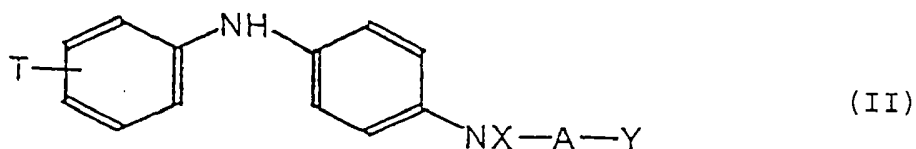
Ak Z alebo Z' znamená hydroxylovou skupinu, je žiadúce prevádzať reakciu v prítomnosti kopulačného činidla (napríklad bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonylchlórídu, ako je popísané pre reakciu podľa schémy 1.

V treťom stupni sa sekundárny amín difenylamínu chráni a živica sa odstráni. Táto reakcia sa obecné prevádza pôsobením silnej kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová. Vhodné podmienky závisia ako na povahe použitej živice tak na typu chrániacej skupiny obsiahnutej v molekule.

Ako typ živice, ktorá sa môže použiť, sa uvádza živica Argopore MB-CHO (obchodný produkt spoločnosti Argonaut).

Po treťom stupni sa zlúčenina obecného vzorca II, kde znamená X atóm vodíka, izoluje, pričom sa ľahko prevádza na zlúčeninu obecného vzorca II, kde znamená X alkylovú skupinu, obvykle za selektívneho chránenia sekundárnej aminoskupiny difenylamínu, alkyláciou a následným odstránením skupiny chrániacej sekundárnu aminoskupinu.

Niektoré zlúčeniny obecného vzorca II



kde T, X, A a Y majú význam uvedený u zlúčeniny obecného vzorca I, sú nové. Vynález tieto nové zlúčeniny tiež zahrňuje.

Prvú podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená

T skupinu $-OCH_3$; A skupinu SO_2 ; X atóm vodíka; a Y má význam uvedený u obecného vzorca I za podmienky, že Y neznamená nesubstituovanú fenylovú skupinu.

Druhú podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená

T skupinu $-OCH_3$; X atóm vodíka; A skupinu CO; a Y má význam uvedený u obecného vzorca I za podmienky, že Y neznamená skupinu metylovú, fenylovú, etylovú, 2-halogénetylovú, etoxyskupinu, skupinu 2-merkptoetylovú, vinylovú, 1-metylvinylovú, 3-amino-3-karboxypropylovú, morfolinylovú, fenoxyskupinu alebo benzyloxyskupinu.

Tretiu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená

T skupinu $-CF_3$ alebo alkyltioskupinu a napríklad skupinu $-SCH_3$;

X atóm vodíka; A a Y má význam uvedený u obecného vzorca I.

Z týchto zlúčenín sú výhodnými zlúčeninami zlúčeniny obecného vzorca II, kde znamená A skupinu CO alebo SO_2 .

Štvrtú podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená

T skupinu $-OCH_3$; X atóm vodíka alebo alkylovú skupinu napríklad alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je skupina metylová, etylová, n-propylová, izopropylová, izobutylová, n-butylová, alebo terc-butylová, zvlášť však atóm vodíka; a Y skupinu pyridylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom R má význam uvedený u obecného vzorca I; a A má význam uvedený u obecného vzorca I.

Výhodné substituenty R sú vyššie uvedené.

Z týchto zlúčenín sú výhodnými zlúčeniny, kde znamená X atóm vodíka.

Piatu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; X skupinu $-A-Y$; A skupinu CO; a Y skupinu furylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom R má význam uvedený u obecného vzorca I. Výhodné substituenty R sú vyššie uvedené.

Šiestu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; X atóm vodíka; A

skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$; a Y skupinu fenylovú poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom R má význam uvedený u obecného vzorca I. Výhodné substituenty R sú vyššie uvedené.

Siedmu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; X atóm vodíka; A skupinu $-\text{CO}-$; a Y skupinu benzylovú poprípade substituovanú na fenylovom jadre jednou alebo niekoľkými skupinami R, s výnimkou aminoskupiny a nitroskupiny; alebo Y znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{Cy}^1$, kde znamená Cy^1 héteroarylovú skupinu (s výnimkou 2-pyridylovej skupiny) poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R. S výhodou R znamená skupinu G alebo skupinu alkoxykarbonylovú obecné definovanú u obecného vzorca I. S výhodou znamená Y skupinu 3-pyridylmetylovú a 3,5-di-terc-butyl-4-hydroxybenzylovú.

Ôsmu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; A skupinu CO; X atóm vodíka; a Y skupinu fenylovú substituovanú jednou alebo niekoľkými nitroskupinami a poprípade halogénovanými alkylovými skupinami (napríklad trifluórmetylovou skupinou).

Deviatu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; A skupinu CO; X atóm vodíka; a Y skupinu indolylovú (napríklad 3-indolylovou) alebo pyrazinylovú (napríklad 2-pyrazinylovú), pričom sú skupina indolylová a pyrazinylová poprípade substituovaný jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami R vyššie definovanými.

Desiatu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria zlúčeniny, kde znamená T atóm vodíka; A skupinu SO_2 ;

X atóm vodíka; a Y skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cy}^\text{O}$, kde znamená Cy^O skupinu fenylovú poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, skupinu benzylovú poprípadе substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, skupinu hétéroarylovú (s výnimkou skupiny benzopyranovej a kumarinovej) poprípadе substituovaný jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami R vyššie definovanými, skupinu fenylovú substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zo súboru zahrňujúceho atóm fluóru, skupinu trifluórmetylovú, trifluórmtoxyskupinu a kyanoskupinu.

Jedenástu podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II tvoria nasledujúce zlúčeniny:

- 1) $\text{T} = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$, $\text{Y} = \text{fenyl}$;
- 2) $\text{T} = \text{H}$, $\text{X} = \text{AY}$, $\text{A} = \text{CO}$, $\text{Y} = \text{cyklopentyl}$;
- 3) $\text{T} = \text{H}$, $\text{X} = \text{AY}$, $\text{A} = \text{SO}_2$, $\text{Y} = \text{fenyl}$;
- 4) $\text{T} = 4-\text{OCH}_3$, $\text{X} = -\text{CH}_3$, $\text{A} = \text{CO}$, $\text{Y} = 3\text{-pyridyl}$;
- 5) $\text{T} = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = 2\text{-metoxyfenyl}$;
- 6) $\text{T} = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = 2,4\text{-dimetoxyfenyl}$;
- 7) $\text{T} = \text{H}$, $\text{A} = \text{CO}$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = 2\text{-pyridyl}$ alebo 4-pyridyl alebo 2-furyl alebo $2,6\text{-dimetoxy-3-pyridyl}$ alebo 3-pyridyl-N-oxid .

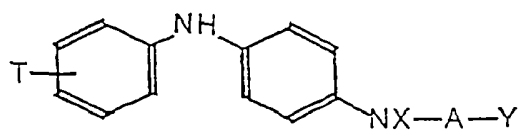
Pre každú podskupinu nových zlúčenín obecného vzorca II vyššie definovaných, sú výhodnými významy symbolov R a G vyššie uvedené skupiny u obecného vzorca I.

Zlúčeniny obecného vzorca II, vyššie definované, sa môžu používať nielen ako medziprodukty pre prípravu zlúčenín obecného vzorca I, ale tiež pre svoju antioxidačnú aktivitu,

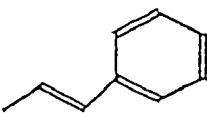
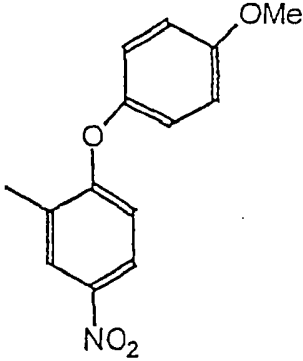
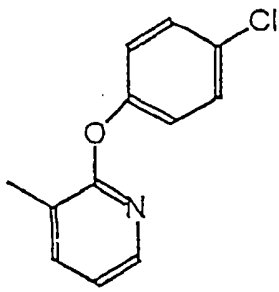
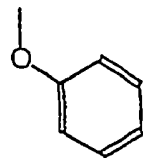
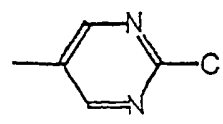
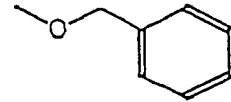
pre ktorú sú schopné obmedzovať deštrukčné pôsobenie oxidačných voľných radikálov.

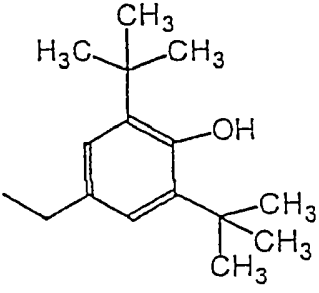
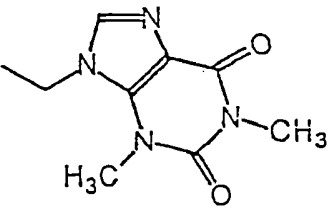
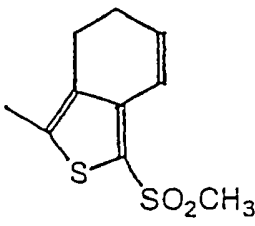
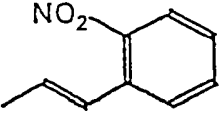
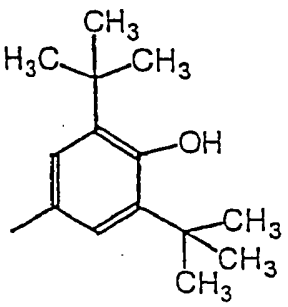
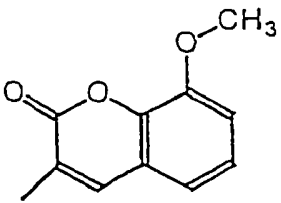
Antioxidačná aktivita zlúčenín obecného vzorca II je doložená in vitro napríklad hodnotením schopnosti zlúčenín obecného vzorca II predchádzať oxidácii ľudských nízkomolekulárnych lipoproteínov.

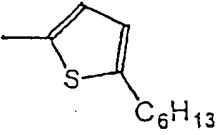
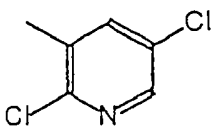
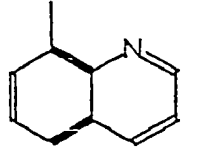
V rámci testu sa ľudské nízkomolekulárne lipoproteíny oxidujú meďnatými iontmi po dobu 24 hodín pri teplote 37° C. Apoproteín B, produkovaný týmito lipoproteínmi, sa oxidáciou stáva fluórecentným (excitácia pri 360 nm, emisia pri 460 nm). V prítomnosti zlúčenín obecného vzorca II sa pozoruje pokles fluórescencie, čo dokladá antioxidačnú silu zlúčenín obecného vzorca II. Tieto výsledky sa vyjadrujú vo forme 50% inhibičnej koncentrácie (IC_{50}). Hodnoty IC_{50} merané v prípade určitého počtu zlúčenín obecného vzorca II sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:



T	X	A	Y	IC ₅₀ (μM)
4-MeO-	H	CO	3-pyridyl	3,8
H	H	CO		1,7
4-Me-O-	H	CO		8,3
4-Me-O-	H	CO	5-pyrimidyl	5,2
H	H	CO		4,8
4-Me-O-	H	SO ₂	3-pyridyl	7,9
4-Me-O-	H	CO	3-pyridyl N-oxide	10,5
4-Me-O-	H	CO	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	6,5
4-MeS-	H	CO	C ₆ H ₅	1,8
H	H	SO ₂	3-pyridyl	7,4
H	H	SO ₂	2-tienyl	3,3
H	H	SO ₂	3-F-C ₆ H ₄ -	3,7
H	H	SO ₂	4-CN-C ₆ H ₄	11,8

H	H	SO ₂		12,2
H	H	SO ₂	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄ -	12,3
H	H	SO ₂	3-Cl,4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₃ -	13,4
H	H	SO ₂	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4,3
4-MeO-	H	CO		8,8
4-MeO-	H	CO		3,6
4-MeO-	H	CO		2,4
4-MeO-	H	CO		2,6
4-MeO-	H	CO		2

4-MeO-	H	CO		2,8
4-MeO-	H	CO	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	11,2
4-MeO-	H	SO ₂	4-MeO-C ₆ H ₄ -	5
4-MeO-	H	CO	2-furyl	8,4
4-MeO-	H	CO		7,7
4-MeO-	H	CO		7,3
4-MeO-	H	CO	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	6,4
4-MeO-	H	CO		13,3
4-MeO-	H	CO		9,4
4-MeO-	H	CO		8,7

4-MeO-	H	CO		11,1
4-MeO-	H	CO		5,4
4-MeO-	H	SO ₂		8,7

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I, vyššie definovanú, spolu s aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca II, vyššie definovanú, spolu s aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom.

Tieto zlúčeniny sa môžu podávať orálne vo forme tabliet, gélových kapslí alebo granúl s bezprostredným alebo s riadeným uvoľňovaním, intravenózne vo forme vstrekovateľných roztokov, transdermálne vo forme priľnavých transdermálnych foriem alebo lokálne vo forme roztokov, gélov alebo krémov.

Pevný prostriedok pre orálne podanie sa pripravuje pridaním účinnej látky a plnidla, popřípadě spojovadla, rozpadového činidla, mazadla, farbiva alebo ochucovacieho činidla a tvarovaním zmesi na tablety, povlečené tablety, granule, prášok alebo kapsle.

Ako príklady plnidel sa uvádzajú laktóza, kukuričný škrob, sacharóza, glukóza, sorbitol, kryštalická celulóza a oxid kremičitý, ako plnidla poly(vinylalkohol),

poly(vinyléter), etylcelulóza, metylcelulóza, akácia, tragakantová glej, želatina, šelak, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, citrát vápenatý, dextrín a pektín. Ako príklady mazadiel sa uvádzajú stearát horečnatý, mastek, polyetylenglykol, oxid kremičitý a stužené rastlinné oleje. Ako farbivá je možné použiť akékoľvek farbivá povolené pre medicínske produkty. Ako príklady ochucovacích činidiel sa uvádzajú kakaový prášok, máta v rastlinnej forme, aromatický prášok, máta v olejovej forme, borneol a prášková škorica. Tablety a granuláty môžu byť vhodne potiahnuté napríklad cukrom alebo želatínou.

Vstrekovateľná forma, obsahujúca zlúčeninu podľa vynálezu ako účinnú látku, sa pripravuje miešaním účinnej látky s činidlami, ako sú regulátory hodnoty pH, pufrý, suspenzačné činidlá, solubilizačné činidlá, stabilizátory, činidlá upravujúce tonicitu a/lebo konzervačné činidlá, a prevádzajúce tieto zmesi na formu pre intravenózne, subkutanné, intramuskulárne injekcie o sebe známymi spôsobmi. Vstrekovateľná forma sa popripade môže sušiť vymrazovaním o sebe známymi spôsobmi.

Ako príklady suspenzačných činidiel sa uvádzajú metylcelulóza, polysorbát 80, hydroxyethylcelulóza, akácia, práškový glej tragakant, natriumkarboxymetylcelulóza a polyetoxylovaný sorbitanmonolaurát.

Ako príklady solubilizačných činidiel sa uvádzajú ricínový olej stužený polyoxyetylénom, polysorbát 80, nikotínamid, polyetoxylovaný sorbitanmonolaurát a etylestér mastné kyseliny ricínového oleja.

Ako príklady stabilizačných činidiel sa uvádzajú siričitan sodný, metasiričitan sodný a éter a ako konzervačné

činidlá metyl-p-hydroxybenzoát, etyl-p-hydroxybenzoát, kyselina sorbová, fenol kresol a chlórakresol.

Zlúčeniny obecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach v rozmedzí približne 0,1 až 100 mg, zvlášť v rozmedzí 1 až 10 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou v rozmedzí približne 0,001 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí na najrôznejších faktoroch, napríklad na účinnosti určite použitej zlúčeniny, na starobu, telesnej hmotnosti, všeobecnom zdravotnom stave, pohlaví, strave, na okamžiku a ceste podania, na rýchlosti vylučovania, na kombinácii liečiv a na závažnosti ošetrovaného ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález sa tiež týka použitia vyššie definovaných zlúčenín obecného vzorca I pre prípravu liečiv pre ošetrovanie chorôb charakterizovaných nedostatkom monoxidu dusíka a/lebo stavom oxidačného stresu.

Vynález sa tiež týka použitia vyššie definovaných zlúčenín obecného vzorca I pre prípravu liečiv pre ošetrovanie nasledujúcich chorôb

- ischemia spojená s aterosklerózou (lipidová peroxidácia, vývoj, šírenie a rozrušenie aterómu plakov, aktivácia doštičiek)
- restenóza po angioplastike,
- stenóza po cievnej chirurgii,
- cukrovka
- inzulínová rezistencia,
- retinálna a ľadvinová mikrovaskulárna komplikácia cukrovky,

- kardiovaskulárne riziko cukrovky doposiaľ nevysvetlené bežnými faktormi,
- mužská erekčná dysfunkcia,
- mozgová hypoxia,
- chronické odhojovanie po transplantácii orgánov,
- artikulárna patológia.

Vynález sa tiež týka použitia vyššie definovaných zlúčenín obecného vzorca II pre prípravu liečiv a pre prípravu antioxidantných liečiv, ktoré sa môžu použiť ako lapačov voľných radikálov.

Vynález bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického prevedenia. Frekvencia NMR aparátu použitého pre záznam protónového spektra v príkladoch je daná pod 300 MHz. Príklady zlúčenín obecného vzorca I sú zvlášť zlúčeniny objasnené v tabuľkách I až VII.

Vynález bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického prevedenia.

Príklady prevedenia vynálezu

Príklad 1

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=4-OCH_3$, $X=H$, $A=CO$, $Y=3$ -pyridyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca IV: $T=4-OCH_3$, $P=C_4H_9OCO-$, $X=H$, $Y=3$ -pyridyl

Pridá sa 56,1 g (315 mmol) nikotinoylchlórídhidrochlóríd do zmesi 99 g (315 mmol) 4-amino-4°-metoxy-N-butoxykarbonyldifenylamínu a 95,6 g (945 mmol) trietylamín v 3,15 l dichlóretanu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote

miestnosti sa pridá 31,9 g (315 mmol) trietylaminu a 56,1 (315 mmol) nikotinoylchlórídydrochlórídu. Mieša sa po dobu 42 hodín pri teplote miestnosti, reakčné prostredie ochladí tromi literami ľadovo studenej vody a extrahuje sa dichlórmetanom (2x1 liter). Organická fáza sa premyje vodou (3x500 ml), vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa.

Získaný olej sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéle pri použití ako elučného činidla zmesi etylacetát/heptan(1:1) a následne dichlórmetan/metanol (98:2), čím sa získa 132,2 g svetle hnedá pasta (kvantitatívny výťažok).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,35 (9H,s), 3,7 (3H,s), 6,8 (2H,d,J=9Hz), 7,0 (4H,m), 7,25 (1H,m), 7,4 (2H,m), 8,0 (1H, m), 8,6 (1H,m), 8,85 (1H,s), 8,95 (1H,s).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: T=4-OCH₃, A=CO, Y=3-pyridyl, X=H

Zmes 132,2 g (315 mmol) zlúčeniny, získanej v stupni a), a 945 ml kyseliny trifluóroctovej sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa vleje na 1,9 kg ľadu. Prostredie sa alkalizuje pomalým pridaním 3,5 litera 10% roztoku hydroxidu sodného, pri udržovaní teploty v rozmedzí 20 až 25° C pridávaním ľadu. Pridá sa približne 1 liter dichlórmetanu a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa dietyletérom (4x300 ml) a vysuší sa vo vákuu v prítomnosti oxidu fosforečného. Získa sa 96,8 g svetle hnedá pevná látka (výťažok 95,2%) o teplote topenia 190 až 192° C.

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 3,7 (3H,s), 6,75 až 6,9 (4H,m), 7,0 (2H,m),

7,35 (3H,m), 7,65 (1H,m), 8,1 (1H, m), 8,65 (1H,m), 9,0 (1H,s).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I:

Roztok 20,5 g (298 mmol) nitritu sodného v 1 125 ml vody sa prekvapká pri teplote 20° C do roztoku 47,9 g (149 mmol) zlúčeniny, získanej v stupni b), v 1125 ml kyseliny octovej. Po jednoodhodinovom miešaní sa reakčná zmes vleje do zmesi 1500 g hydrogénuhličitanu sodného, 9 litru vody a 2 kg ľadu. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, vysuší sa vo vákuu v prítomnosti oxidu fosforečného pri teplote miestnosti, čím sa získa 45,6 g ružová pevná látka (výťažok 88%). Teplota topenia 148 až 150° C.

NMR (CDCl₃) μ (ppm): 3,8 (3H,2s), 6,9 až 7,1 (4H,m), 7,3 až 7,5 (3H,m), 7,65 až 7,8 (2H,m), 8,0 až 8,2 (2H, m), 8,8 (1H,m), 9,0 (1H,2s).

Príklad 2

Príprava zlúčeniny obecného vzorca II: T=H, A=CO, Y=-C₆H₅, X=H

Pridá sa 0,3 g (2,1 mmol) benzoylchlóridu do zmesi 0,6 g (2,1 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu v 20 ml pyridíne. Reakčná zmes sa udržiava zahrievaním pol hodiny na teplote spätného toku. Po vychladnutí sa pridá zmes ľadu a kyseliny chlorovodíkovej. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, odstredivo sa filtruje a vysuší sa, čím sa získa 0,8 g šedej pevnej látky (kvantitatívny výťažok). Teplota topenia 130 až 132° C.

NMR (CDCl₃) μ (ppm): 1,35 (9H,s), 7,0 až 7,3 (7H,m, vrátane 1 H

zameniteľnej s CF_3COOD), 7,3 až 7,6 (6H,m), 7,7 až 7,82 (2H,m).

Príklad 3

Príprava zlúčeniny obecného vzorca II: $\text{T}=4\text{-OCH}_3$, $\text{A}=\text{CO}$, $\text{Y}=-5\text{-pyrimidinyl}$, $\text{X}=\text{H}$

Pridá sa 0,592 g (4,8 mmol) hydrochlóridu kyseliny 5-pyrimidínkarboxylovej a potom 1,21 g (4,0 mmol) bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonylchlóridu do zmesi 1,5 g (4,8 mmol) 4-amino-4°-metoxy-N-butoxykarbonyldifenylamínu a 1,33 ml (9,6 mmol) tri-etylaminu v 145 ml dichlórmetanu udržiavanej na teplote 0°C .

Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa 20 hodín a potom sa udržiava šesť hodín na teplote spätného toku. Potom sa vleje do studenej vody a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou až do dosiahnutia hodnoty pH 7, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa. Získaný zbytok sa čistí bleskovou chromatografiou pri použití ako elučného činidla zmesi heptan/etylacetát (1:1), potom dichlórmetan/etylacetát (1:1), čím sa získa 1 g béžovo zafarbená pevná látka (výťažok 50%).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,3 (3H,s), 3,7 (3H,s), 6,85 (2H,m), 7,05 (4H,m), 7,3 (2H,d, $J=8,7\text{ Hz}$), 8,35 (1H, široké s), 9,1 (2H,s), 9,2 (1H,s).

Príklad 4

Zlúčenina obecného vzorca I: $\text{T}=4\text{-OCH}_3$, $\text{X}=\text{H}$, $\text{A}=\text{CO}$, $\text{Y}=5\text{-pyrimidinyl}$.

Pridá sa 11 ml 15% etanolový roztok etylnitritu do roztoku udržiavaného na teplote v rozmedzí 0 až 5° C, 0,56 g (1,75 mmol) 4-metoxy-4°-[5-pyrimidínylkarbonylamín]difenylamínu v 39 ml chlórformu a 10 ml acetónitrilu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote 0 až 5° C sa reakčné prostredie skoncentruje vo vákuu. Po premytí zbytku heptanom a vysušení vo vákuu, sa získa 0,463 g červenavých kryštálikov (výťažok 75,8%).

NMR (CDCl₃) μ (ppm): 3,6 (3H,2s), 6,8 až 7,0 (4H,m), 7,1 až 7,25

(2H,m), 7,7 (2H,m), 9,1 (2H,s), 9,2 (1H,2s), 10,6 (2H,2s).

Príklad 5

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, A=CO, X=-CO-2-furyl, Y=2-furyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XI: T=H, Y=2-furyl, P=-CO-O-C₄H₉,

Pridá sa zmes 0,68 g (5,2 mmol) 2-furoylchlóridu a 10 ml dichlórmetanu do zmesi 1,5 g (5,2 mmol) 4-amíno-N-butoxykarbonyldifenylamínu, 1,6 g (15,6 mmol) trietylamínu a 40 ml dichlórmetanu.

Mieša sa po dobu 16 hodín pri teplote miestnosti, pridá sa 1 g (10,4 mmol) trietylamínu a 0,68 g (5,2 mmol) 2-furoylchlóridu a po piatich hodinách sa pridá ďalších 0,68 g (5,2 mmol) 2-furoylchlóridu, pričom sa zmes nechá miešať 16 hodín. Reakčná zmes sa udržiava štyri hodiny na teplote spätného toku, pričom sa vleje do zmesi vody a kyseliny chlór vodíkovej a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje vodou do neutrálnej hodnoty pH, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu. Zbytok sa vyberie do 35 ml pyridínu, uvedie sa do styku s 0,68 g (5,2 mmol) 2-

furoylchlórídu a udržiava sa pol hodiny na teplote spätného toku. Reakčná zmes sa vleje do zmesi ľadu a kyseliny chlorovodíkovej. Vytvorená zrazenina sa premyje vodou, vysuší sa a získa sa 1,86 g hnedá pevná látka (výťažok 76%). Teplota topenia je 67 až 71° C. NMR (CDCl₃) μ (ppm): 1,4 (9H,s), 6,3 (2H,m), 6,9 až 7,45 (13H,m).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: T=H, A=CO, X=-CO-2-furyl, Y= 2 furyl

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získanej v stupni a) (výťažok 95%).

Teplota topenia 152 až 156° C.

NMR (CDCl₃) μ (ppm): 5,8 (1H, široké s, zameniteľné s CF₃COOD), 6,4 (2H,m), 6,8 až 7,6 (13H,m).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, A=CO, X=-CO-2-furyl, Y= 2-furyl

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získanej v stupni b) (výťažok 97%).

Teplota topenia 146 až 150° C.

NMR (CDCl₃) μ (ppm): 6,4 (2H,m), 6,9 až 7,15 (4H,m), 7,15 až 7,55 (9H,m).

Príklad 6

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, A=SO₂, X=H, Y= 3-pyridyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XII: $T=H$, $X=H$, $P=-CO-OC_4H_9$, $Y=3$ -pyridyl.

Zmes 1,5 g (5,3 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu, 55 ml pyridínu a 0,94 g (5,3 mmol) 3-pyridylsulfonylchlóridu sa mieša jednu hodinu pri teplote $0^{\circ}C$, a potom sa vleje do zmesi ľadu a kyseliny chlór vodíkovej. Vytvorená zrazenina sa odstredivo odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa, čím sa získa 2,06 g červene zafarbená pevná látka (výťažok 91,5 %).

Teplota topenia 170 až $171^{\circ}C$.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 1,5 (9H, s), 7,1 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,15 až 7,6 (8H, m), 7,65 (1H, s, vymeniteľné s CF_3COOD), 8,1 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,8 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 9,1 (1H, s).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: $T=H$, $A=SO_2$, $X=H$, $Y=3$ -pyridyl

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získané v stupni a) (výťažok 46%).

Teplota topenia 155 až $158^{\circ}C$.

NMR (acetón- d_6) μ (ppm): 7,0 (1H, m), 7,2 (6H, m), 7,35 (2H, m), 7,65 (1H, široké s), 7,7 (1H, m), 8,2 (1H, m), 8,9 (1H, m), 9,05 (2H, 2s).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=H$, $A=SO_2$, $X=H$, $Y=3$ -pyridyl

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získanej v stupni b) (výťažok 76%).

Teplota topenia 139 až 141° C.

NMR (acetón- d_6) μ (ppm): 7,0 (2H,m), 7,2 až 7,5 (9H,m), 8,0 (1H,m), 8,7 (1H,m), 8,8 (1H,2d).

Príklad 7

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, A=SO₂, X=SO₂-C₆H₅, Y=C₆H₅

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XIII: T=H, Y=-C₆H₅, P=-CO-O-C₄H₉

Zmes 1,5 g (5,2 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu, 60 ml dichlórmetanu a 0,9 g (5,1 mmol) benzensulfonylchlóridu a 0,63 g (6,24 mmol) trietylamínu sa mieša 20 hodín pri teplote 20° C, pričom sa vleje do zmesi ľadu a kyseliny chlór vodíkovej a zmes extrahuje sa dichlórmetanom. Po premytí organickej fáze vodou a vysušení síranom sodným sa reakčná zmes skoncentruje vo vákuu a zbytok sa nechá reagovať v prítomnosti 0,92 g (5,2 mmol) benzensulfonylchlóridu, 0,63 g (6,24 mmol) trietylamínu a 60 ml dichlórmetanu. Po trojdennom miešaní pri teplote 20° C sa pridá ďalších 0,92 g (5,2 mmol) benzensulfonylchlóridu a 0,63 g (6,24 mmol) trietylamínu. Reakčná zmes sa mieša ďalších 16 hodín pri teplote 20° C, pritom sa vleje do zmesi ľadu a kyseliny chlór vodíkovej a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje sa vodou a vysuší so síranom sodným a skoncentruje sa, čím sa získa 1,63 g ružovo zafarbená pevná látka (výťažok 56 %).

Teplota topenia 158 až 160° C.

NMR (DMSO) μ (ppm): 1,35 (9H,s), 6,9 (2H,m), 7,15 až 7,3 (5H,

m), 7,35 (2H, m), 7,6 (4H, m), 7,85 (6H, m).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: $T=H$, $A=SO_2$, $X=SO_2-C_6H_5$, $Y=-C_6H_5$

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získanej v stupni a) (výťažok 97%).

Teplota topenia 183 až 185° C.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 6,7 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,8 (2H, d, $J=8,9$), 6,95 (1H, m), 7,1 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,15 až 7,35 (3H, m), 7,4 až 7,55 (4H, m), 7,55 až 7,7 (2H, m), 7,9 (4H, m).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=H$, $A=-SO_2$, $X=-SO_2-C_6H_5$, $Y=-C_6H_5$

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získané v stupni b) (výťažok 40% po prekryštalizácii zo zmesi etylacetátu a hexanu).

Teplota topenia 150 až 153° C.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 6,9 až 7,1 (4H, m), 7,3 až 7,6 (9H, m), 7,65 (2H, m), 7,9 (4H, m).

Príklad 8

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=H$, $X=H$, $A=-CO-NH-$, $Y=-C_6H_5$

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XIV: $T=H$, $X=H$, $Y=-C_6H_5$, $P=-CO-O-C_4H_9$

Pridá sa 1 g (4 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu rozpusteného v 10 ml dichlórmetanu do roztoku 0,44 g (3,7 mmol) fenylisokyanátu a 10 ml dichlórmetanu. Po štvorhodinovom miešaní pri teplote

miestnosti sa zmes vleje do vody a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje 1N roztokom kyseliny chlór vodíkovej, vodou do neutrálnej reakcie a vysuší sa síranom sodným. Po skoncentrovaní vo vákuu sa získa 1,35 g béžovo pevná látka (výťažok 91%).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,35 (9H, s), 6,85 až 7,3 (16H, m z ktorého je 2H zameniteľné s CF_3COOD).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: T=H, X=H, A=-CO-NH-, Y=-C₆H₅

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získanej v stupni a) (výťažok 86%).

Teplota topenia 197 až 202° C.

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 6,7 (1H, m), 6,8 až 7,0 (5H, m), 7,05 až 7,3 (6H, m z ktorého je 1H zameniteľné s CF_3COOD), 7,35 (2H, m), 8,5 (1H, s, zameniteľné s CF_3COOD), 8,6 (1H, s, zameniteľné s CF_3COOD)

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, X=H, A=-CO-NH-, Y=-C₆H₅

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získanej v stupni b) (výťažok 42%).

Teplota topenia 151 až 152° C.

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 6,8 (1H, m), 6,8 až 7,1 (4H, m), 7,2 až 7,5 (11H, m).

Príklad 9

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=H$, $X=H$, $A=-CO-NH-SO_2$, $Y=-C_6H_5$

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XVI: $T=H$, $X=H$, $Y=-C_6H_5$, $P=-CO-O-C_4H_9$

Pridá sa 1,28 g (7 mmol) benzensulfonylisokyanátu do zmesi 2 g (7 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu a 0,85 g (8,4 mmol) trietylamínu v 60 ml dichlórmetanu. Mieša sa po dobu 20 hodín pri teplote miestnosti, zmes sa vleje do zmesi ľadu a kyseliny chlór vodíkovej a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu. Pastovitý zbytok sa triture v heptane, čím sa získa 3,29 g kryštálov, ktoré sa odfiltrujú a vysušia (výťažok kvantitatívny). Teplota topenia 169 až 172° C.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 1,4 (9H, s), 6,9 až 7,3 (9H, m, z ktorého je 1H zameniteľné s CF_3COOD), 7,4 až 7,6 (3H, m), 7,8 (2H, m), 8,1 (1H, široké s, zameniteľné s CF_3COOD).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II: $T=H$, $X=H$, $Y=-C_6H_5$, $A=-CO-NH-SO_2$

Táto zlúčenina se získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získanej v stupni a) (výťažok 94%).

Teplota topenia 78° C.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 6,8 (1H, m), 6,9 (4H, m), 7,1 až 7,2 (5H, m), 7,4 až 7,5 (2H, m), 7,5 až 7,6 (1H, m), 7,8 (2H, m), 8,2 (1H, široké s).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=H$, $X=H$, $Y=-C_6H_5$, $A=-CO-NH-SO_2$

Táto zlúčenina se získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získanej v stupni b) (výťažok 71%).

Teplota topenia 102 až 104° C.

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 6,0 (2H,m), 7,2 až 7,7 (11H,m), 7,8 (2H,m), 8,5 a 8,6 (1H,2s).

Príklad 10

Zlúčenina obecného vzorca I: $T=4-OCH_3$, $X=-CH_3$, $A=CO$, $Y=3$ -pyridyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca X: $T=OCH_3$, $P=-CO-O-C_4H_9$

Pridá se 0,15 g (3,18 mmol) kyseliny mravčej do roztoku
 1 g (3,18 mmol) 4°-amino-4-metoxi-N-butoxykarbonyldifenylaminu v 30 ml toluénu a zmes se mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom se zahrieva pod spätným chladičom pri odstraňovaní vody za použitia Dean-Starkového odlučovača. Po troch hodinách na teplote spätného toku sa pridá 0,75 g (15,9 mmol) kyseliny mravčej a ohrev pokračuje ďalších sedem hodín. Po vychladnutí sa reakčná zmes skoncentruje vo vákuu. Zbytok sa čistí bleskovou chromatografiou na oxidu kremičitom v zmesi heptan/etylacetát (1:1), čím sa získa 0,74 g béžová pevná látka (výťažok 68%). Teplota topenia 131 až 138° C

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,4 (9H,s), 3,7 (3H,s), 6,75 (2H,m), 6,9 (2H,d, $J=8,75$ Hz), 7,0 až 7,15 (3H,m), 7,3 (2H,m), 8,2 (1H,s), 8,5 (1H,2s).

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca III: $T=4\text{-OCH}_3$, $X=\text{CH}_3$, $P=-\text{CO-O-C}_4\text{H}_9$

Roztok 0,41 g (5,4 mmol) dimetylsulfid/bóran sa pridá do studeného (0°C) roztoku 0,74 g (2,16 mmol) zlúčeniny pripravenej v stupni a) v 20 ml dimetoxyetanu. Po prísade sa reakčná zmes udržiava tri hodiny na teplote 65°C , pričom sa ochladí na teplotu 0°C . Pridá sa 20 ml vody a zmes sa extrahuje dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje 10% roztokom hydroxidu sodného, potom vodou do neutrálnej reakcie a vysuší sa síranom sodným. Po skoncentrovaní vo vákuu sa získa 0,73 g béžová pevná látka (výťažok kvantitatívny).

Teplota topenia 130 až 134°C .

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,35 (9H,s), 2,75 (3H,s), 3,7 (4H,s, z ktorého je 1H zameniteľný s D_2O), 6,45 (2H,m), 6,7 (2H,m), 6,9 (2H,m), 7,1 (2H,m).

Stupeň c:

Zlúčenina obecného vzorca IV: $T=4\text{-OCH}_3$, $X=\text{CH}_3$, $Y=3\text{-pyridyl}$,

$P=-\text{CO-O-C}_4\text{H}_9$

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň a) z východzej zlúčeniny získanej v stupni b) (výťažok 69%).

Olej.

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,3 (9H,s), 3,4 (3H,s) 3,7 (3H,s), 6,8 (2H,m), 6,9 (2H,m), 6,95 až 7,1 (5H,m), 7,5 (1H,m), 8,4 (1H,m), 8,45 (1H,m).

Stupeň d:

Zlúčenina obecného vzorca II: T=4-OCH₃, X=CH₃, Y=3-pyridyl, A=CO

Táto zlúčenina se získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň b) z východzej zlúčeniny získanej v stupni c) (výťažok 82%). Teplota topenia 100 až 106° C.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) μ (ppm): 3,1 (3H,s), 3,45 (3H,s), 6,5 (2H,m), 6,65 (2H,m), 6,8 (4H,m), 7,15 (1H,m), 7,5 (1H,m), 7,8 (1H, široké s, zameniteľné s CF₃COOD), 8,3 (2H,m).

Stupeň e:

Zlúčenina obecného vzorca I: T=4-OCH₃, X=-CH₃, A=CO, Y=3-pyridyl

Táto zlúčenina se získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) z východzej zlúčeniny získanej v stupni d) (výťažok 13%).

Olej:

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 3,4 (3H,s), 3,8 (3H,s), 6,8 až 7,3 (9H,m), 7,7 (1H,m), 8,5 (2H,m).

Príklad 11

Zlúčenina obecného vzorca I: T=4-OCH₃, X=H, A=CO, Y=fenyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XXVIII

Pridá se roztok 10,06 g (32 mmol) 4-amino-4°-metoxy-N-butoxykarbonyldifenylamínu v 170 ml zmesi dichlóretanu a kyseliny octovej (95:5) do zmesi 21,33 g (16 mmol) živice Argonaut Argopore MB-CHO (0,75 mmol/g) ve 130 ml zmesi dichlóretan/kyselina octová (95:5), následne roztok 13,56 g (64 mmol) triacetoxymorhydridu sodného v 240 ml zmesi dichlóretan/kyselina octová (95:5). Po trojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa živica odfiltruje, premyje sa postupne dichlórmetanom, DMF, metanolom a potom dichlórmetanom a vysuší sa vo vákuu na konštantnú hmotnosť (25,38 g).

Stupeň b:

Odpovedajúca zlúčenina obecného vzorca II

Pridá sa 110 μ l (1 mmol) N-metylmorfolinu a 58 μ l (0,5 mmol) benzoylchloridu do zmesi 133 mg (0,1 mmol) živica pripravenej spôsobom podľa príkladu 11a) a 1,2 ml dichlórmetanu. Mieša sa po dobu troch a pol hodín, pri teplote miestnosti sa živica odfiltruje a premyje sa zmesou dichlórmetanu a dichlóretanu(4:1), dimetylformamidom, metanolom a zmesou dichlórmetanu a dichlóretanu (4:1). Živica sa vyberie do 2 ml zmesi dichlórmetanu a kyseliny trifluóroctovej (7:3) a mieša sa šesť hodín pri teplote miestnosti, odfiltruje sa a premyje sa dichlórmetanom. Filtrát sa skoncentruje vo vákuu, čím sa získa 18,1 mg produktu (výťažok 57%).

NMR (DMSO- d_6) μ (ppm): 3,8 (3H,s), 6,8 až 7,1 (6H,m), 7,5 (6H,

m, z ktorého 1H je zameniteľný s CF_3COOD), 7,9 (2H,m), 10,0 (1H,s, zameniteľný s CF_3COOD).

Stupeň c:

Titulná zlúčenina

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 4, z východzej zlúčeniny získanej v kroku b).

Príklad 45

Zlúčenina obecného vzorca I: $\text{T}=\text{H}$, $\text{X}=\text{H}$, $\text{A}=\text{SO}_2$ a $\text{Y}=\text{fenyl}$

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XXVIII

Táto živica sa získa spôsobom podľa príkladu 11a) z 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu ako východzej zlúčeniny.

Stupeň b:

Zlúčenina obecného vzorca II

Pridá sa 2,47 ml (22,5 mmol) N-metylmorfolínu do suspenzie 3,55 g (ekvivalent 2,248 mmol) živica pripravená podľa príkladu 11a) v 40 ml dichlórmetanu, s nasledujúcou prísadou 1,434 ml (11,25 mmol) benzensulfonylchlóridu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa živica odfiltruje a premyje sa postupne dichlórmetanom, dimetylformamidom, metanolom a dichlórmetanom a usuší sa vo vákuu. Živica sa potom resuspenduje v 40 ml zmesi dichlórmetanu a kyseliny trifluóroctovej (95:5) obsahujúcej 40 μl vody. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti, se živica odfiltruje a premyje sa dichlórmetanom. Filtrát sa

skoncentruje ve vákuu, čím sa získa amorfná pevná látka (výťažok 73%).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 4,2 (2H, široké s, zameniteľné s CF_3COOD), 6,9 až 7,1 (7H,m), 7,2 (2H,m), 7,3 až 7,6 (3H,m), 7,7 (2H,m).

Stupeň c:

Titulná zlúčenina

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 4 z východzej zlúčeniny získané v kroku b).

Príklad 66

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, X=H, A=CO a Y=2,4-dimetoxyfenyl

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca IV: T=H, X=H, A=CO a Y=2,4-dimetoxyfenyl

Zmes 94,7 mg (0,33 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu, 90,2 mg (0,45 mmol) 2,4-dimetoxybenzoylchlóridu, 163 mg N,N-(diizopropyl)aminometylpolystyrenovej živice (3,68 mmol/g) a 3 ml 1,2-dichlórmetanu sa mieša 11 hodín pri teplote miestnosti. Prebytok anilínového derivátu sa zachytí prísadou 136 mg polystyrénmetylisokyanátovej živice pri miešaní po dobu 14 hodín pri teplote miestnosti, potom tri hodiny pri teplote 60° C. Prebytok chlórídu kyseliny sa odstraní reakciou s 200 mg polystyrénaminometylovej živice pri miešaní štyroch hodín pri teplote miestnosti. Živica sa odfiltruje

a premyje sa cichlórmetanom. Filtrát sa skoncentruje vo vákuu, čím sa získa 85 mg béžová pevná látka (výťažok 57%).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 1,3 (9H,s), 3,8 (3H,s) 3,95 (3H,s), 6,45 (1H,d,J=2,2 Hz), 6,55 (1H,dd,J=2,2 Hz a 8,8 Hz), 7,0 až 7,3 (7H,m), 7,5 (2H,m), 8,15 (1H,d, J=8,8 Hz), 9,6 (1H, široké s).

Stupeň b:

Odpovedajúca zlúčenina obecného vzorca II

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1b) (výťažok 99%).

NMR (CDCl_3) μ (ppm): 3,8 (3H,s), 3,95 (3H,s), 6,4 (1H,d, J=2,2 Hz), 6,6 (1H,dd,J=2,2 a 8,8 Hz), 6,7 (1H, široké s), 6,8 (1H,m), 7,0 (3H,m), 7,2 (2H,m), 7,4 (2H,d,J=8,8 Hz), 8,2 (2H,d, J=8,8 Hz), 9,65 (1H,široké s).

Stupeň c

Titulní zlúčenina

Táto zlúčenina se získa spôsobom podľa príkladu 4 (výťažok 66%).

Príklad 121

Zlúčenina obecného vzorca I: T=H, X=H, Y=3-metyl-5-chlór-2-benzotienyl, A=SO₂

Stupeň a:

Zlúčenina obecného vzorca XII: $T=X$, $X=H$, $A=SO_2$, $P=t$ -butoxykarbonyl, $Y=3$ -metyl-5-chlór-2-benzotienyl Zmes 99,5 mg (0,35 mmol) 4-amino-N-butoxykarbonyldifenylamínu, 147,6 mg (0,525 mmol) 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofen-2-sulfonylchlórídu a 192 mg (3,64 mmol/g morfolinometylpolystyrénovej živice v 6 ml dichlórmetanu sa mieša štyri hodiny pri teplote miestnosti.

Pridá sa 760 mg (1,39 mmol/g polystyrénaminometylovej živice a 440 mg (1,19 mmol/g) polystyrénmetylisokyanátovej živice. Mieša sa po dobu desať hodín pri teplote miestnosti, živica sae odfiltruje, do filtrátu sa pridá 440 mg (1,19 mmol/g) polystyrénmetylisokyanátovej živice a zmes sa mieša desať hodín pri teplote miestnosti, nasleduje prísada 440 mg polystyrénmetylisokyanátovej živice a v miešaní sa pokračuje desať hodín. Živica sa odfiltruje a filtrát sa skoncentruje vo vákuu, čím sa získa 82 mg krémovo zafarbených kryštálov (výťažok 44%).

NMR ($CDCl_3$) μ (ppm): 1,3 (9H,s), 2,4 (3H,s), 7,0 až 7,2 (7H,m), 7,5 (1H,dd, $J=2$ Hz a 8,7 Hz), 7,9 (1H,d, $J=2$ Hz), 8,0 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 10,7 (1H,s).

Stupeň b:

Odpovedajúca zlúčenina obecného vzorca II

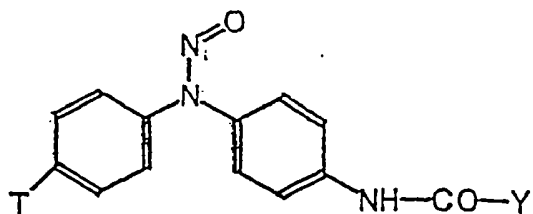
Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1b. NMR (acetón- d_6): 2,3 (3H,s), 6,8 (1H,m), 6,8 až 7,0 (6H,m), 7,1 (2H,t, $J=7,3$ Hz), 7,5 (1H,dd, $J=2$ a 8,7 Hz), 7,8 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,9 (1H,d, $J=8,7$ Hz), 7,9 (1H,s).

Stupeň c

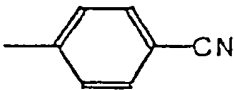
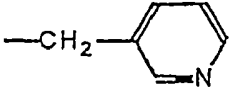
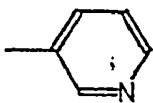
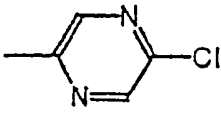
Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 4.

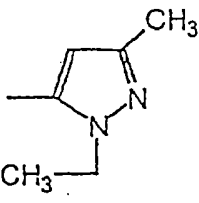
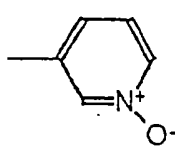
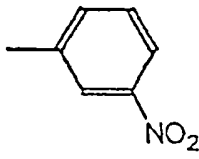
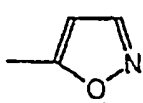
Zlúčeniny príkladov 12 až 44, 46 až 65, 67 až 120 a 122 až 251 v tabuľkách I až VII sa pripraví podobným spôsobom pri použití postupu podľa príkladov 1 až 121. (V tabuľkách znamená výraz "broad" široký.)

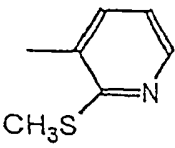
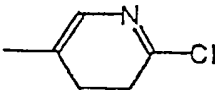
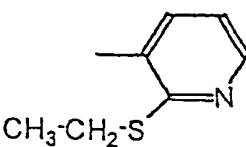
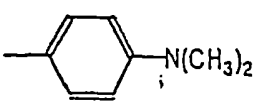
Zlúčeniny v tabuľke I odpovedajú nasledujúcemu obecnému vzorci:



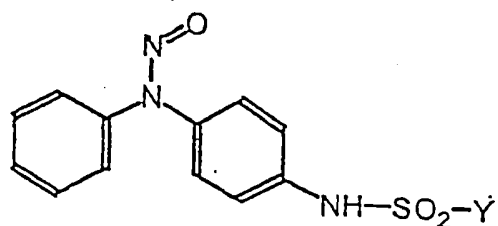
Tabuľka I

Príklad číslo	T	Y	NMR
11	-OCH ₃	-C ₆ H ₅	(DMSO-d ₆) : 3,7 (3H, 2s) ; 7,0 (3H, m) ; 7,35 (2H, t, J = 9,2 Hz) ; 7,4 (4H, m) ; 7,9 (4H, m) ; 10,4 (1H, 2s, zaméniteľné s CF ₃ COOD)
12	-OCH ₃		(Acetón -d ₆) : 3,9 (3H, 2s) ; 6,9-7,3 (4H, m) ; 7,4-7,6 (2H, m) ; 7,9-8,15 (4H, m) ; 8,15-8,3 (2H, m) ; 9,99 (1H, 2s broad, zaméniteľné)
13	-OCH ₃		(DMSO-d ₆) : 3,79 (3H, 2s) ; 5,75 (2H, s) ; 6,90-7,30 (3H, m) ; 7,30-7,70 (4H, m) ; 7,70-7,85 (3H, m) ; 8,40-8,60 (2H, m) ; 10,46 (1H, 2s broad)
14	-CF ₃		(CDCl ₃) : 7,8 (1H, d, J = 8,67 Hz) ; 7,25 (1H, m) ; 7,30-8,00 (7H, m) ; 8,00-8,40 (2H, m) ; 8,80 (1H, m) ; 9,11 (1H, m)
15	-OCH ₃		(Acetón -d ₆) : 3,90 (3H, 2s) ; 7,00-7,70 (6H, m) ; 8,00-8,25 (2H, m) ; 8,85 (1H, m) ; 9,20 (1H, m) ; 10,36 (1H, 2s broad)

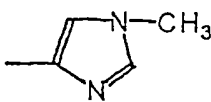
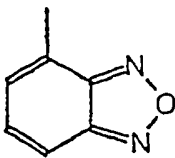
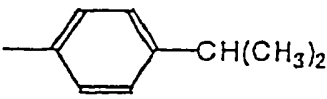
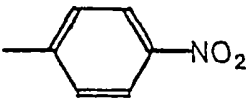
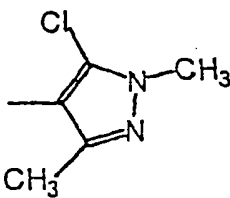
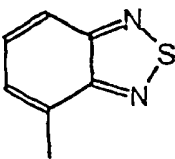
16	-OCH ₃		(DMSO-d ₆) : 1,17 (3H, t, J = 7,13 Hz) ; 2,21 (3H, s) ; 3,80 (3H, 2s) ; 4,42 (2H, q, J = 7,13 Hz) ; 6,84 (1H, s) ; 7,05-7.20 (4H, m) ; 7,37 (2H, m) ; 7,87 (2H, m) ; 10,32 (1H, 2s broad)
17	-OCH ₃		(DMSO-d ₆) : 3,80 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (2H, m) ; 7,30-7,70 (4H, m) ; 7,70-8,00 (4H, m) ; 8,41 (1H, m) ; 8,75 (1H, m) ; 10,66 (1H, 2s broad, zameniteľné D ₂ O)
18	-OCH ₃		(Acetón -d ₆) : 3,90 (3H, 2s) ; 7,02-7,28 (4H, m) ; 7,36-7,55 (2H, m) ; 7,90 (1H, m) ; 7,95-8.12 (2H, m) ; 8,49 (2H, m) ; 8,88 (1H, m) ; 10,15 (1H, 2s broad)
19	-OCH ₃		(Acetón -d ₆) : 3,90 (3H, 2s) ; 7,00-7,30 (5H, m) ; 7,30-7,55 (2H, m) ; 7,90-8,15 (2H, m) ; 8,66 (1H, m) ; 10.09 (1H, 2s)
20	-SCH ₃	-C ₆ H ₅	(DMSO-d ₆) : 3,32 (3H, s) ; 7,14 (2H, m) ; 7,30-7,50 (4H, m) ; 7,5 to 7,7 (3H, m) ; 7,80-8,10 (4H, m) ; 10,47 (1H, 2s broad)

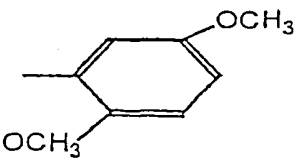
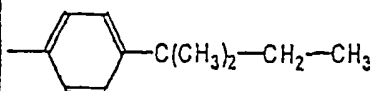
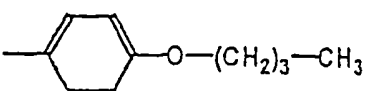
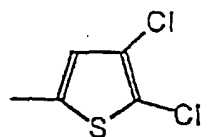
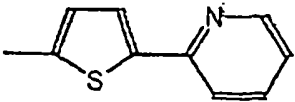
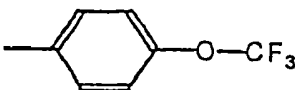
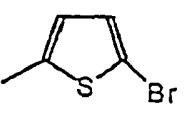
21	-OCH ₃		(DSMO-d6) : 2,48 (3H, m) ; 3,80 (3H, 2s) ; 6,85-7,50 (7H, m) ; 7,65-8,10 (3H, m) ; 8,60 (1H, m) ; 10,67 (1H, 2s broad)
22	-OCH ₃		(Acetón -d6) : 3,90 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (4H, m) ; 7,35- 7,55 (2H, m) ; 7,45 (1H, m) ; 7,85-8,15 (2H, m) ; 8,43 (1H, m) ; 9,04 (1H, d, J = 2,41 Hz) ; 9,01 (1H, 2 broad S, zameniteľné).
23	-OCH ₃		(Acetón -d6) : 1,23 (3H, t, J = 7,34 Hz) ; 3,11 (2H, q, J = 7,34 Hz) ; 3,78 (3H, 2s) ; 6,80-7,45 (7H, m) ; 7,70- 8,00 (3H, m) ; 8,47 (1H, m) ; 9,70 (1H, 2s broad)
24	-OCH ₃		(Acetón -d6) : 3,09 (6H, s) ; 3,90 (3H, 2s) ; 6,82 (2H, m) ; 7,13 (4H, m) ; 7,42 (2H, m) ; 7,75-8,15 (4H, m) ; 9,45 (1H, 2s broad)

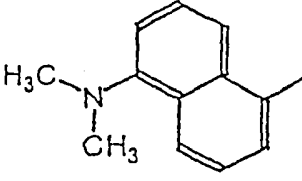
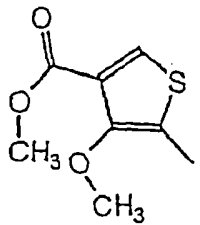
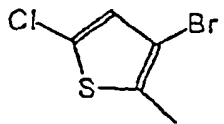
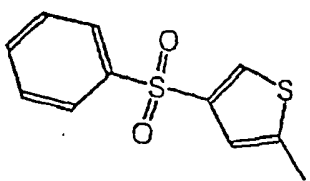
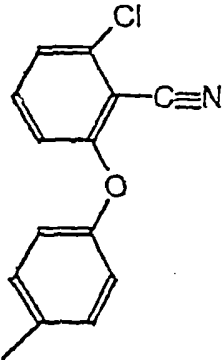
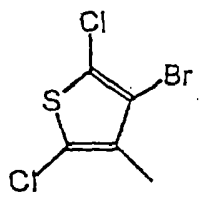
Zlúčeniny podľa tabuľky II odpovedajú obecnému vzorci

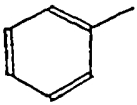
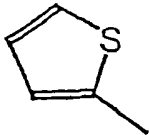
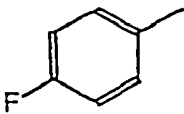
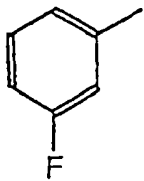
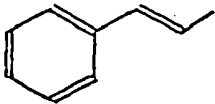
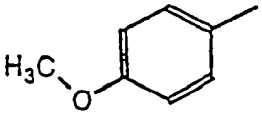
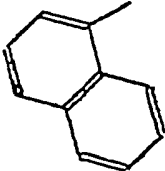
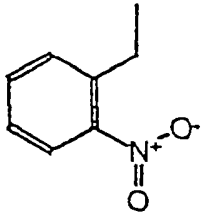


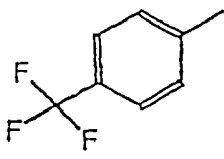
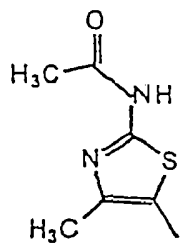
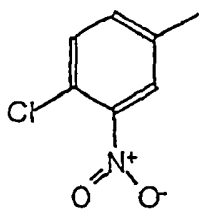
Tabuľka II

Příklad č.	Y	NMR
25		(Aceton $-d_6$) : 3,90 (3H, 2s) ; 7,07 (2H, d, $J = 8,86$ Hz) ; 7,17 (1H, dd, $J = 8,33$ Hz, $J =$ 1,51 Hz) ; 7,34 (1H, d, $J =$ 9,08 Hz) ; 7,38-7,47 (2H, m) ; 7,47-7,63 (3H, m) ; 7,63-7,71 (1H, m) ; 7,77 (1H, dd, $J =$ 1,23 Hz ; $J = 17,14$ Hz)
26		(Aceton $-d_6$) : 6,75-7,80 (10H, m) ; 7,80-8,35 (2H, m) ; 9,70 (1H, 2s broad)
27		(Aceton $-d_6$) : 1,25 (3H, m) ; 1,30 (3H, m) ; 3,04 (1H, m) ; 6,90-7,30 (3H, m) ; 7,30-7,70 (8H, m) ; 7,70-7,95 (2H, m) ; 9,28 (1H, 2s broad)
28		(Aceton $-d_6$) : 7,00-7,35 (2H, m) ; 7,35-7,75 (7H, m) ; 8,00- 8,30 (2H, m) ; 8,30-8,65 (2H, m) ; 9,59 (1H, 2s broad)
29		(Aceton $-d_6$) : 2,33 (3H, 2s) ; 3,80 (3H, 2s) ; 6,95-7,30 (2H, m) ; 7,30-8,15 (7H, m) ; 9,45 (1H, 2s)
30		(Aceton $-d_6$) : 6,95-7,15 (2H, m) ; 7,15-7,75 (7H, m) ; 7,75- 8,20 (1H, m) ; 8,20-8,60 (2H, m) ; 9,59 (1H, 2s broad)

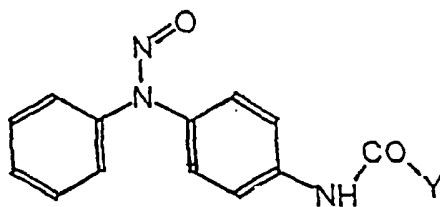
31		(Acetón -d6) : 3,82 (3H, 2s) ; 3,97 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (3H, m) ; 7,25 to 7,70 (9H, m) ; 9,61 (1H, 2s broad)
32		(Acetón -d6) : 0,65 (3H, m) ; 1,32 (6H, 2s) ; 1,70 (2H, m) ; 6,80-7,30 (3H, m) ; 7,30-8,25 (10H, m) ; 9,26 (1H, 2s broad)
33		(Acetón -d6) : 0,99 (3H, m) ; 1,52 (2H, m) ; 1,79 (2H, m) ; 4,07 (2H, m) ; 6,70-8,25 (13H, m) ; 9,19 (1H, 2s broad)
34		(Acetón -d6) : 6,80-7,30 (2H, m) ; 7,30-8,25 (8H, m) ; 9,71 (1H, 2s broad)
35		(Acetón -d6) : 7,00-7,80 (12H, m) ; 7,80-8,15 (2H, m) ; 8,60 (1H, m) ; 9,50 (1H, 2s broad)
36		(Acetón -d6) : 6,85-7,30 (4H, m) ; 7,30-7,75 (7H, m) ; 7,80- 8,15 (2H, m) ; 9,43 (1H, 2s zaměnitelné)
37		(Acetón -d6) : 6,85-7,35 (4H, m) ; 7,35-8,20 (7H, m) ; 9,53 (1H, 2s broad)

38		(Acetón -d6) : 2,90 (6H, s) ; 6,45-7,80 (13H, m) ; 7,80-8,75 (2H, m) ; 9,64 (1H, 2s)
39		(Acetón -d6) : 3,88 (3H, 2s) ; 3,99 (3H, 2s) ; 6,65-7,85 (9H, m) ; 8,5 (1H, m) ; 9,66 (1H, 2s)
40		(Acetón -d6) : 6,30-8,15 (9H, m) ; 8,45 (1H, m) ; 9,97 (1H, 2s broad)
41		(Acetón -d6) : 6,90-7,30 (2H, m) ; 7,30-7,50 (4H, m) ; 7,50- 7,85 (7H, m) ; 7,90-8,15 (2H, m) ; 8,66 (1H, m) ; 9,57 (1H, 2s broad)
42		(Acetón -d6) : 7,00-7,30 (3H, m) ; 7,30-7,70 (9H, m) ; 7,7- 7,85 (1H, m) ; 7,85-8,25 (3H, m) ; 9,34 (1H, 2s)
43		(Acetón -d6) : 6,75-7,85 (8H, m) ; 8,45 (1H, m) ; 9,93 (1H, 2s broad)
44	-CH ₃	(Acetón -d6) : 7,05-7,40 (3H, m) ; 7,40-7,80 (9H, m)

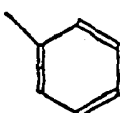
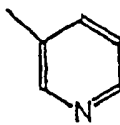
45		(CDCl ₃) : 6,75-7,00 (2H, m) ; 7,00-7,40 (10H, m) ; 7,40-7,95 (2H, m)
46		(Acetón-d ₆) : 6,75-7,75 (10H, m) ; 7,75-8,25 (2H, m) ; 9,30 (1H, 2s broad)
47		(Acetón-d ₆) : 6,85-7,30 (4H, m) ; 7,30-7,65 (7H, m) ; 6,65- 8,10 (2H, m) ; 9,34 (1H, 2s broad)
48		(Acetón-d ₆) : 6,90-7,35 (3H, m) ; 7,35-8,10 (10H, m) ; 9,41 (1H, 2s broad)
49		(Acetón-d ₆) : 6,75-7,35 (4H, m) ; 7,35-8,30 (12H, m) ; 9,13 (1H, 2s broad)
50		(Acetón-d ₆) : 3,90 (3H, 2s) ; 6,95-7,30 (5H, m) ; 7,30-7,65 (6H, m) ; 7,65-7,90 (2H, m) ; 9,20 (1H, 2s broad)
51		(Acetón-d ₆) : 6,75-7,85 (12H, m) ; 7,90-9,00 (4H, m) ; 9,70 (1H, 2s broad)
52		(Acetón-d ₆) : 4,02 (2H, m) ; 6,40-7,30 (2H, m) ; 7,30-7,90 (9H, m) ; 7,90-8,20 (1H, m)

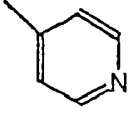
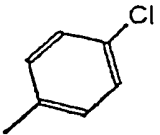
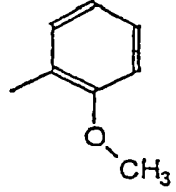
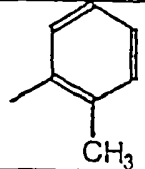
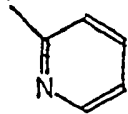
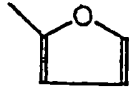
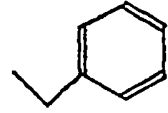
53		(Acetón: -d6) : 6,65-7,35 (3H, m) ; 7,35-7,90 (9H, m) ; 8,10-8,45 (1H, m) ; 9,15 (1H, 2s broad)
54		(Acetón: -d6) : 2,88 (6H, s) ; 6,95-7,35 (2H, m) ; 7,35-7,65 (4H, m) ; 7,85-8,25 (3H, m) ; 9,53 (1H, 2s broad)
55		(Acetón: -d6) : 6,95-7,35 (4H, m) ; 7,35-7,85 (8H, m) ; 11,28 (1H, 2s broad)

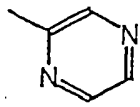
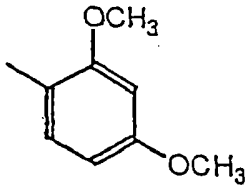
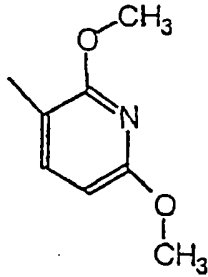
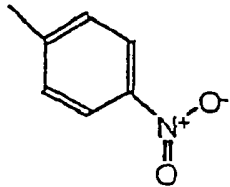
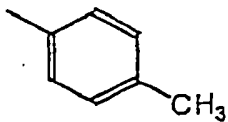
Zlúčeniny podľa tabuľky III odpovedajú obecnému vzorci

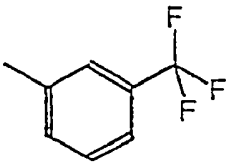
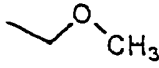
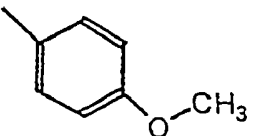
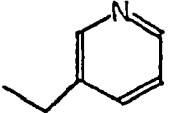
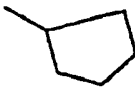


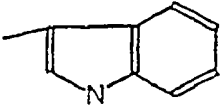
Tabuľka III

Příklad č.	Y	NMR
56		(CDCl3) : 7,1 (2H, d, J = 6,9 Hz) ; 7,2-7,7 (8H, m) ; 7,7-8,0 (5H, m)
57		(CDCl3) : 7,05 (2H, m) ; 7,2-7,5 (6H, m) ; 7,65 (1H, d, J = 8,9 Hz) ; 7,75 (1H, d, J = 8,9 Hz) ; 8,0-8,1 (1H, 2s) ; 8,15 (1H, d, J = 8 Hz) ; 8,7 (1H, broad s) ; 9,0 (1H, broad s)

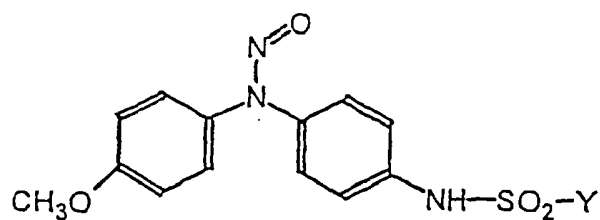
58		(DMSO-d6) : 7,0 (2H, d, J = 8,7 Hz) ; 7,3 (2H, d, J = 7.5 Hz) ; 7,4 (3H, m) ; 7,8 (4H, m) ; 8,7 (2H, m) ; 10,5 (1H, 2s)
59		hmot.spektrum: po strate NO, M+1 = 323,79 (zjištěno)
60		hmot.spektrum: po strate NO, M+1 = 319,1 (zistené)
61		(CDCl3) : 2,40 (3H, broad s) ; 7,00-7,20 (2H, m) ; 7.20-7,60 (9H, m) ; 7,60-7,90 (2H, m)
62		(CDCl3) : 6,92 (2H, m) ; 7,14-7,42 (6H, m) ; 7,60-7,85 (3H, m) ; 8,11 (1H, d, J = 7,83 Hz) ; 8,44 (1H, d, J = 4.65 Hz) ; 9,97 (1H, 2s broad, zaménitelné s TFA)
63		(CDCl3) : 6,58 (1H, m) ; 7,09 (2H, d, J = 6,70 Hz) ; 7,22-7,57 (7H, m) ; 7,71 (1H, d, J = 9,02 Hz) ; 7,80 Hz (1H, d, J = 8,83 Hz) ; 8,16 (1H, 2s broad)
64		(CDCl3) : 3,63 (2H, s) ; 6,89 (2H, m) ; 7,00-7,40 (11H, m) ; 7,43 (1H, d, J = 8,64 Hz)

65		(CDCl ₃) : 7,10 (2H, m) ; 7,27-7,57 (5H, m) ; 7,82 (1H, d, J = 8,97 Hz) ; 7,91 (1H, d, J = 8,80 Hz) ; 8,59 (1H, m) ; 8,82 (1H, dd, J = 2,55 Hz, J = 3,7 Hz) ; 9,51 (1H, t, J = 1,63 Hz) ; 9,78 (1H, 2s broad)
66		(CDCl ₃) : 3,70 (3H, 2s) ; 3,85 (3H, 2s) ; 6,34 (1H, m) ; 6,48 (1H, m) ; 6,90 (2H, m) ; 7,10-7,38 (5H, m) ; 7,55 (1H, d, J = 8,99 Hz) ; 7,62 (1H, d, J = 8,82 Hz) ; 8,06 (1H, d, J = 8,86 Hz) ; 9,63 (1H, 2s broad)
67		(CDCl ₃) : 3,82 (3H, 2s) ; 4,01 (3H, 2s) ; 6,32 (1H, dd, J = 2,2 Hz, J = 8,43 Hz) ; 6,90 (2H, m) ; 7,03-7,42 (5H, m) ; 7,53 (1H, dd, J = 2,2 Hz, J = 9,04 Hz) ; 7,62 (1H, dd, J = 2,2 Hz, J = 8,79 Hz) ; 8,28 (1H, dd, J = 2,51 Hz, 8,33 Hz) ; 9,58 (1H, 2s broad)
68		(Acetón -d ₆) : 7,22 (2H, d, J = 8,86 Hz) ; 7,40-7,70 (5H, m) ; 8,02 (1H, d, J = 12,0 Hz) ; 8,09 (1H, d, J = 8,88 Hz) ; 8,31 (2H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,42 (2H, dd, J = 2,26 Hz, J = 11,24 Hz)
69		(CDCl ₃) : 2,43 (3H, s) ; 7,08 (2H, m) ; 7,20-7,60 (7H, m) ; 7,65-8,00 (4H, m)

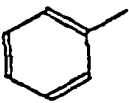
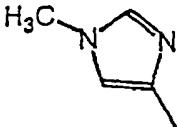
70		(CDCl ₃) : 7,07 (2H, m) ; 7,40-7,55 (4H, m) ; 7,60-7,75 (2H, m) ; 7,75-7,90 (2H, m) ; 7,90-8,20 (3H, m)
71		(CDCl ₃) : 1,01 (3H, t, J = 7,30 Hz) ; 1,76 (2H, m) ; 2,35 (2H, m) ; 7,07 (1H, m) ; 7,15-7,60 (7H, m) ; 7,66 (1H, m)
72		(CDCl ₃) : 3,51 (3H, s) ; 4,03 (2H, s) ; 7,06 (2H, m) ; 7,25-7,55 (5H, m) ; 1,63 (1H, d, J = 8,96 Hz) ; 7,72 (1H, d, J = 8,77 Hz) ; 8,35 (1H, 2s broad)
73		(CDCl ₃) : 3,87 (3H, s) ; 6,98 (2H, m) ; 7,07 (2H, m) ; 7,30-7,60 (4H, m) ; 7,60-7,95 (5H, m)
74		(DMSO-d ₆) : 3,73 (2H, 2s) ; 7,14 (2H, m) ; 7,30-7,45 (4H, m) ; 7,45-7,60 (2H, m) ; 7,65-7,85 (3H, m) ; 8,40-8,60 (2H, m) ; 10,47 (1H, 2s broad, zaměnitelné s TFA)
75		(DMSO-d ₆) : 1,40-1,95 (8H, m) ; 2,78 (1H, m) ; 7,09 (1H, d, J = 9,04 Hz) ; 7,16 (1H, m) ; 7,29-7,43 (3H, m) ; 7,43-7,61 (2H, m) ; 7,73 (1H, d, J = 9,04 Hz) ; 7,77 (1H, d, J = 8,67 Hz) ; 10,09 (1H, 2s broad, zaměnitelné s D ₂ O)

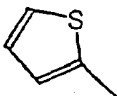
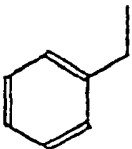
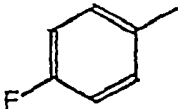
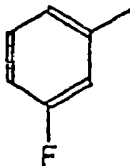
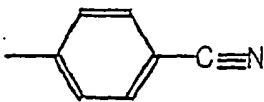
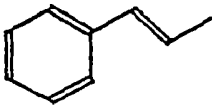
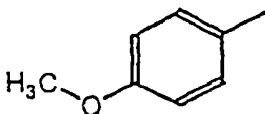
76		(DMSO-d6) : 7,05-7,30 (3H, m) ; 7,30-7,70 (7H, m) ; 8,15-8,45 (3H, m) ; 8,81 (1H, m) ; 10,39 (1H, s)
----	---	---

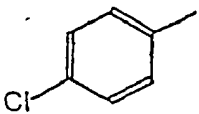
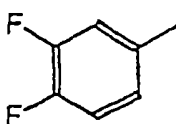
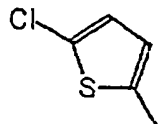
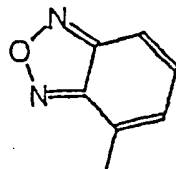
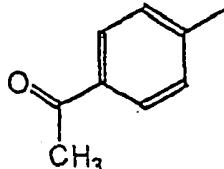
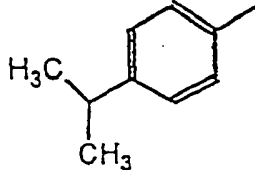
Zlúčeniny podľa tabuľky IV odpovedajú obecnému vzorci

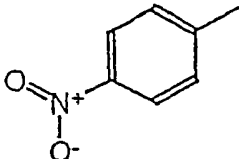
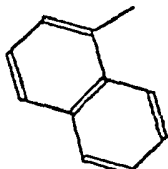
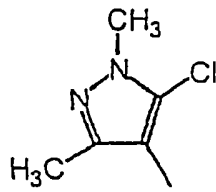
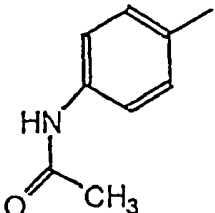
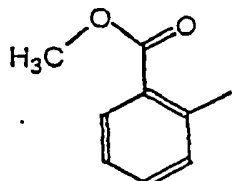
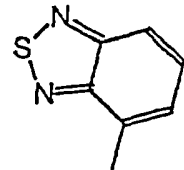


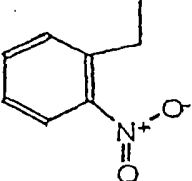
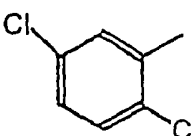
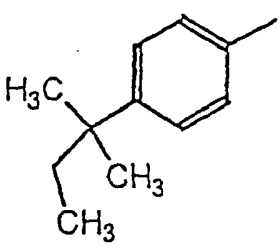
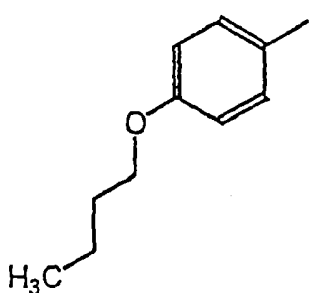
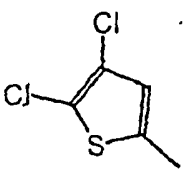
Tabuľka IV

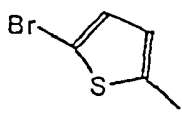
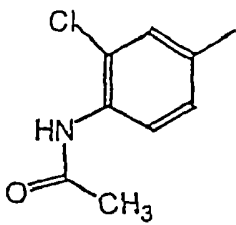
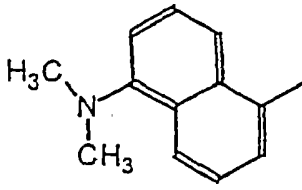
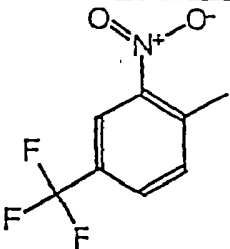
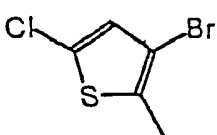
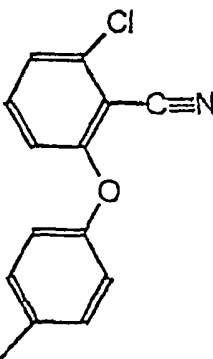
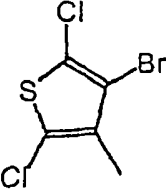
Příklad číslo	Y	NMR
77	-CH ₃	(Acetón -d6) : 3,10 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,60 (4H, m) ; 8,85 (1H, 2s broad)
78		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,25-7,45 (4H, m) ; 7,55-7,75 (3H, m) ; 7,80-7,95 (2H, m) ; 9,30 (1H, 2s broad)
79		(Acetón -d6) : 3,78 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,55 (4H, m) ; 7,55- 7,80 (2H, m) ; 9,20 (1H, 2s broad)

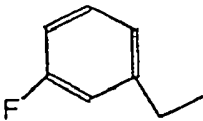
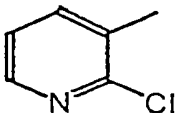
80		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,30 (5H, m) ; 7,30-7,55 (4H, m) ; 7,55-7,75 (1H, m) ; 7,75-7,95 (1H, m) ; 9,40 (1H, 2s broad)
81		(Acetón -d6) : 2,42 (2H, s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (5H, m) ; 7,20-7,45 (7H, m) ; 7,60- 7,85 (2H, m) ; 9,23 (1H, 2s broad)
82		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,80-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,85 (8H, m) ; 9,38 (1H, 2s broad)
83		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,55 (6H, m) ; 7,75-8,10 (2H, m) ; 9,32 (1H, 2s broad)
84		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,85-8,15 (4H, m) ; 9,52 (1H, 2s broad)
85		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,17 (4H, m) ; 7,17-7,32 (1H, m) ; 7,31-7,60 (8H, m) ; 7,65-7,80 (2H, m) ; 9,11 (1H, 2s broad)
86		(Acetón -d6) : 3,89 (6H, 4s) ; 6,92-7,25 (6H, m) ; 7,25-7,50 (4H, m) ; 7,72-7,90 (2H, m) ; 9,17 (1H, 2s broad)

87		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,40 (4H, m) ; 7,55-7,75 (2H, m) ; 7,75-7,95 (2H, m) ; 9,35 (1H, 2s broad)
88		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,85-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,50-7,70 (1H, m) ; 7,70-8,10 (2H, m) ; 9,39 (1H, 2s broad)
89		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (5H, m) ; 7,25-7,60 (5H, m) ; 9,53 (1H, 2s broad)
90		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,90-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,60 (4H, m) ; 7,70-7,90 (1H, m) ; 8,20-8,40 (2H, m) ; 9,81 (1H, 2s broad)
91		(Acetón. -d6) : 2,66 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,30-7,50 (4H, m) ; 7,90- 8,10 (2H, m) ; 8,10-8,25 (2H, m) ; 9,45 (1H, 2s broad)
92		(Acetón -d6) : 1,28 (6H, d, J = 6,87 Hz) ; 3,01 (1H, m) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,82-7,16 (4H, m) ; 7,16-7,45 (6H, m) ; 7,66-7,80 (2H, m) ; 9,12 (1H, 2s broad)

93		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,40-7,70 (8H, m) ; 7,85-8,70 (4H, m) ; 9,57 (1H, 2s broad)
94		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,90-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,45 (3H, m) ; 7,55-7,90 (3H, m) ; 7,95-8,50 (4H, m) ; 8,70-8,95 (1H, m) ; 9.65 (1H, 2s broad)
95		(Acetón -d6) : 2,30 (3H, 2s) ; 3,81 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,90-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,60 (4H, m) ; 9,41 (1H, 2s broad)
96		(Acetón -d6) : 3,81 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,80-7,20 (6H, m) ; 7,20-7,52 (3H, m) ; 7,52- 8,00 (3H, m)
97		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 4,03 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,60- 8,10 (4H, m) ; 8,73 (1H, 2s broad)
98		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,55 (4H, m) ; 7,80-8,05 (1H, m) ; 8,30-8,60 (2H, m) ; 9,58 (1H, 2s broad)

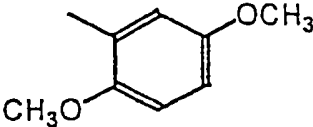
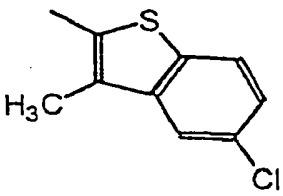
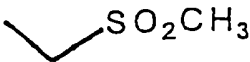
99		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 8,16 (2H, 2s) ; 7,05-7,20 (4H, m) ; 7,30-7,50 (7H, m) ; 8,80 (1H, d, J = 7,88 Hz) ; 9,12 (1H, 2s broad)
100	p-trifluórmetylfenyl	(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,85-8,25 (4H, m) ; 9,54 (1H, 2s broad)
101		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,80-7,20 (6H, m) ; 7,25-7,55 (3H, m) ; 7,75-8,10 (2H, m) ; 9,73 (1H, 2s broad)
102		(Acetón -d6) : 0,64 (3H, d, J = 7,48 Hz) ; 1,32 Hz (6H, s) ; 1,70 (2H, q, J = 7,48 Hz) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,45 (8H, m) ; 7,45-7,65 (2H, m) ; 7,65-7,90 (2H, m) ; 9,25 (1H, 2s broad)
103		(Acetón -d6) : 0,99 (3H, td, J = 7,34 Hz, J = 2,23 Hz) ; 1,51 (2H, m) ; 1,79 (2H, m) ; 3,89 (3H, 2s) ; 4,09 (2H, m) ; 7,00-7,25 (6H, m) ; 7,30-7,50 (4H, m) ; 7,70-7,95 (2H, m) ; 9,16 (1H, 2s broad)
104		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (4H, m) ; 7,30-7,65 (5H, m) ; 9,65 (1H, 2s broad)

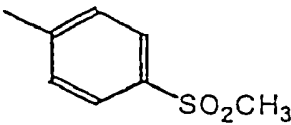
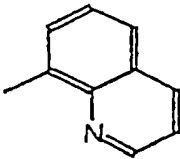
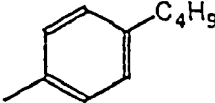
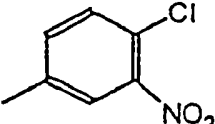
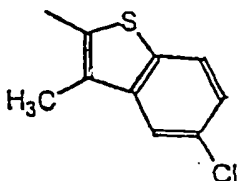
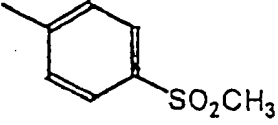
105		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,35 (1H, m) ; 7,35-7,55 (5H, m) ; 9,52 (1H, 2s broad)
106		(Acetón -d6) : 2,28 (3H, 2s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,45 (4H, m) ; 7,60-7,90 (3H, m) ; 8,30-8,65 (1H, m) ; 9,35 (1H, 2s broad)
107		(Acetón -d6) : 2,89 (6H, s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,80-7,20 (5H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,50-7,80 (2H, m) ; 8,25-8,75 (3H, m) ; 9,71 (1H, 2s broad)
108		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,90-7,30 (4H, m) ; 7,30-7,60 (3H, m) ; 7,95-8,55 (4H, m) ; 9,65 (1H, 2s broad)
109		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (4H, m) ; 7,25-7,60 (5H, m) ; 9,93 (1H, 2s broad)
110		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, m) ; 6,95-7,20 (5H, m) ; 7,20-7,50 (6H, m) ; 7,50-7,65 (1H, d, J = 8,19 Hz) ; 7,65-7,85 (1H, m) ; 7,85-8,10 (2H, m) ; 9,32 (1H, 2s broad)
111		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,80-7,30 (5H, m) ; 7,30-7,65 (3H, m) ; 9,91 (1H, 2s broad)

112		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 4,62 (2H, 2s) ; 6,90-7,35 (8H, m) ; 7,35-7,65 (4H, m) ; 9,97 (1H, 2s broad)
113		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,55 (8H, m) ; 7,70 (1H, m) ; 8,40-8,80 (2H, m) ; 9,91 (1H, 2s broad)

Zlúčeninami podľa tabuľky V sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde znamená X H a A SO₂. Napríklad zlúčeniny číslo 114 až 120, T 4-OCH. Napríklad zlúčeniny číslo 121 a 122, T = H.

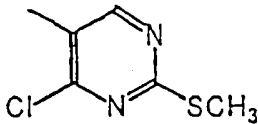
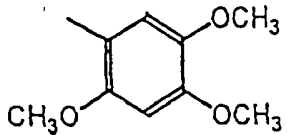
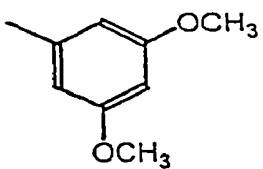
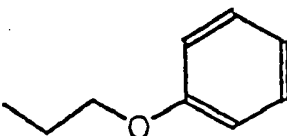
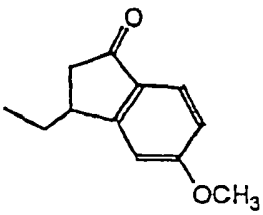
Tabuľka V

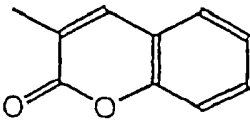
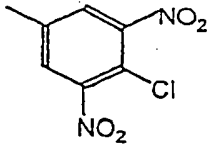
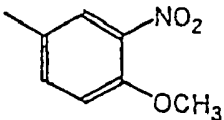
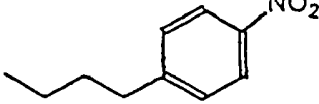
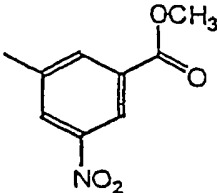
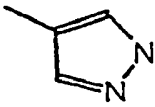
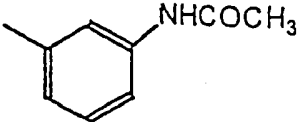
Príklad číslo	Y	NMR
114		(Acetón -d6) : 3,70-4,10 (9H, 3x2s) ; 7,00-7,25 (6H, m) ; 7,25-7,55 (5H, m) ; 9,10 (1H, 2s broad)
115		(Acetón -d6) : 2,63 (3H, s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,55 (4H, m) ; 7,59 (1H, m) ; 7,90-8,20 (2H, m) ; 9,70 (1H, 2s broad)
116		(Acetón -d6) : 1,33 (3H, s) ; 3,31 (2H, s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,30 (4H, m) ; 7,30-7,70 (4H, m) ; 9,28 (1H, 2s broad)

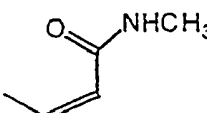
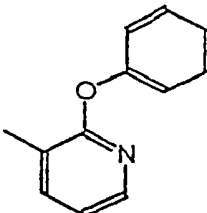
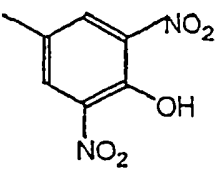
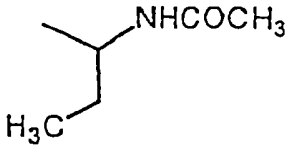
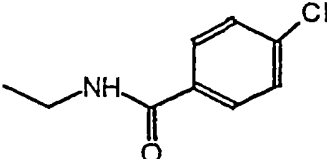
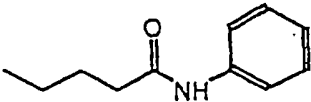
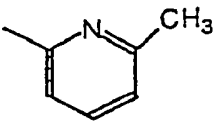
117		(Acetón -d6) : 1,33 (3H, s) ; 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 8,05-8,15 (4H, m) ; 9,31 (1H, 2s broad)
118		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,90-7,15 (4H, m) ; 7,15-7,45 (4H, m) ; 7,70-7,90 (2H, m) ; 8,31 (1H, dd, J = 1,41 Hz, J = 8,27 Hz) ; 8,43 (1H, dd, J = 1,41 Hz, J = 7,25 Hz) ; 8,57 (1H, dd, J = 1,66 Hz, J = 8,37 Hz) ; 9,2 (1H, m) ; 9,35 (1H, 2s broad)
119		(Acetón -d6) : 0,93 (3H, t, J = 7,35 Hz) ; 1,37 (2H, m) ; 1,62 (2H, m) ; 1,68 (2H, m) ; 3,89 (3H, 2s) ; 7,00-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (6H, m) ; 1,75-1,90 (2H, m) ; 9,28 (1H, 2s broad)
120		(Acetón -d6) : 3,89 (3H, 2s) ; 6,95-7,20 (4H, m) ; 7,20-7,50 (4H, m) ; 7,99 (1H, m) ; 8,09 (1H, m) ; 8,35-8,55 (1H, m) ; 9,60 (1H, 2s broad)
121		(Acetón -d6) : 2,68 (3H, 2s) ; 7,00-7,25 (3H, m) ; 7,25-7,70 (7H, m) ; 7,90-8,20 (2H, m) ; 9,72 (1H, 2s broad)
122		(Acetón -d6) : 3,24 (3H, 2s) ; 7,00-7,35 (3H, m) ; 7,35-7,70 (6H, m) ; 7,95-8,30 (4H, m) ; 9,59 (1H, 2s broad)

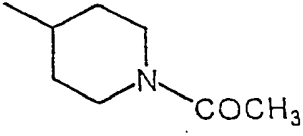
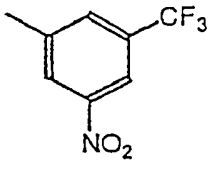
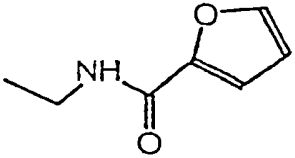
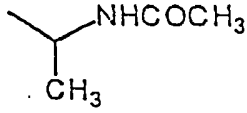
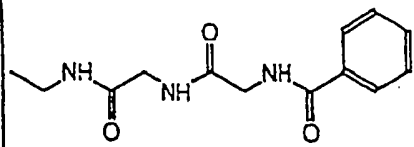
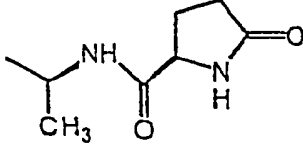
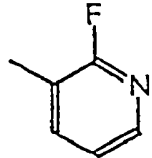
Zlúčeninami podľa tabuľky VI sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde znamená T 4-OCH₃ X H a A CO.

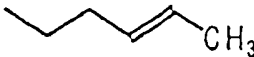
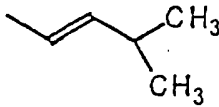
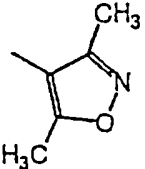
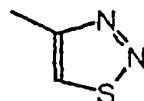
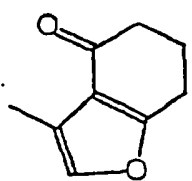
Tabuľka VI

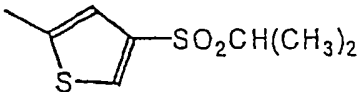
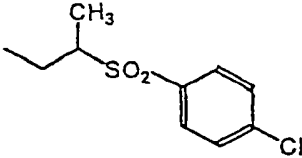
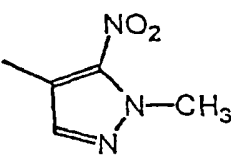
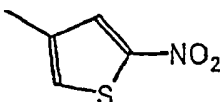
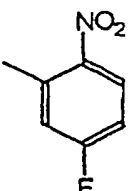
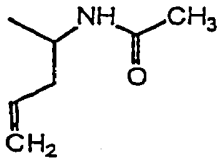
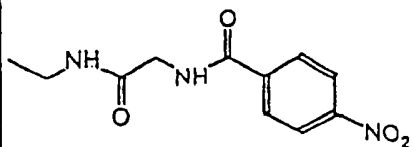
Příklad číslo	Y	NMR
123		(dmso-d ₆) = 2,57 (3H, 2s); 3,81 (3H, 2s); 6,90-7,60 (7H, m); 7,75-7,85 (1H, m); 8,55-8,70 (1H, m); 16,25 (1H, 2s broad)
124		(acetón -d ₆) = 0,70-0,95 (4H, m); 1,20-1,45 (1H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,85-7,15 (4H, m); 7,20-7,45 (2H, m); 7,65-7,90 (2H, m); 9,60 (1H, 2s broad)
125		(acetón -d ₆) = 3,87 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 3,97 (3H, s); 4,17 (3H, s); 6,80-7,25 (5H, m); 7,25-7,55 (2H, m); 7,55-7,80 (1H, m); 7,80-8,10 (2H, m); 10,16 (1H, 2s broad)
126		(acetón -d ₆) = 3,88 (6H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,60-6,80 (1H, m); 6,95-7,30 (6H, m); 7,30-7,55 (2H, m); 7,85-8,15 (2H, m); 9,67 (1H, 2s broad)
127		(acetón -d ₆) = 2,85-3,00 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,39 (2H, m); 6,90-7,20 (7H, m); 7,20-7,50 (4H, m); 7,70-7,95 (2H, m); 9,53 (1H, 2s broad)
128		(acetón -d ₆) = 2,2-3,4 (5H, m); 3,89 (3H, 2s); 3,90 (3H, 2s); 6,95-7,20 (5H, m); 7,20-7,32 (1H, m); 7,32-7,50 (2H, m); 7,50-7,70 (1H, m); 7,70-7,95 (2H, m); 9,51 (1H, 2s broad)
129		(acetón -d ₆) = 1,92 (3H, 2s); 3,70-4,20 (3H, 2s + 2H, m); 6,65-7,90 (7H, m); 7,90-8,10 (1H, m); 8,90 (1H, 2s broad)

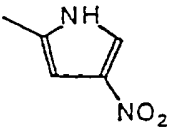
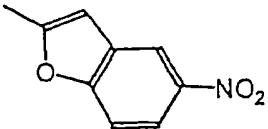
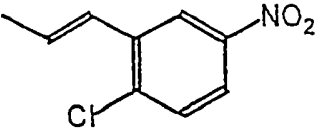
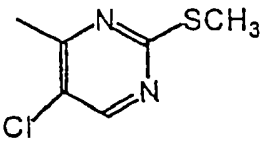
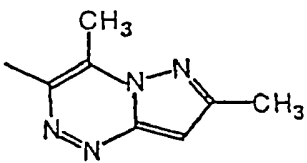
130		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,30 (3H, m); 7,30-7,70 (4H, m); 7,70-8,20 (5H, m); 9,00-9,25 (1H, m); 10,90 (1H, 2s broad)
131		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,85-8,15 (2H, m); 8,80-9,10 (2H, m); 10,37 (1H, 2s broad)
132		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,07 (3H, s); 6,95-7,20 (4H, m); 7,30-7,55 (3H, m); 7,85-8,10 (2H, m); 8,25-8,55 (2H, m); 9,87 (1H, 2s broad)
133		(acetón -d6) = 1,20-1,50 (4H, m); 2,35-2,50 (2H, m); 3,85 (3H, 2s); 6,90-7,15 (4H, m); 7,20-7,45 (2H, m); 7,45-7,60 (2H, m); 7,65-7,90 (2H, m); 8,10-8,25 (2H, m); 9,3 (1H, 2s broad)
134		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,05 (3H, s); 7,00-7,30 (3H, m); 7,30-7,55 (2H, m); 7,90-8,15 (2H, m); 8,80-9,20 (4H, m); 10,30 (1H, 2s broad)
135		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,55 (6H, m); 7,80-8,50 (4H, m); 9,42 (1H, 2s broad)
136		(acetón -d6) = 2,10 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (3H, m); 7,30-7,60 (3H, m); 7,60-7,85 (2H, m); 7,85-8,35 (4H, m); 9,37 (1H, broad s); 9,72 (1H, 2s broad)

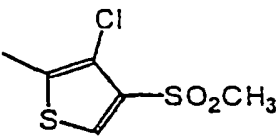
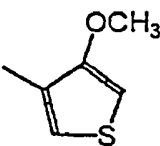
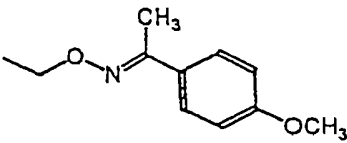
137		(acetón -d6) = 2,97 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,10-6,85 (2H, m); 6,85-7,25 (2H, m); 7,25-8,55 (6H, m)
138		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,20-7,85 (12H, m); 7,85-8,15 (1H, m); 8,15-8,60 (3H, m); 10,15 (1H, 2s broad)
139		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,05-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,90-8,15 (2H, m); 8,85-9,15 (2H, m); 10,17 (1H, 2s broad); 10,26 (1H, broad s)
140		(acetón -d6) = 0,98 (3H, m); 1,60-2,05 (3H, 2s + 2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,42 (1H, m); 6,90-7,20 (4H, m); 7,35-7,50 (2H, m); 7,75-7,95 (1H, m); 8,35-8,55 (1H, m); 9,55 (1H, 2s broad) 10,35 (1H, 2s broad)
141		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,15 (2H, m); 6,95-7,20 (4H, m); 7,35-7,50 (2H, m); 7,50-7,70 (2H, m); 7,90-8,15 (3H, m); 8,35-8,50 (1H, m)
142		(acetón -d6) = 2,40-2,65 (6H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,95-7,20 (4H, m); 7,20-7,45 (4H, m); 7,60-7,75 (3H, m); 7,75-7,95 (2H, m); 9,20 (1H, broad s); 9,43 (1H, 2s broad)
143		(acetón -d6) = 2,64 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,25 (3H, m); 7,25-7,75 (4H, m); 7,90-8,25 (4H, m); 10,55 (1H, broad s)

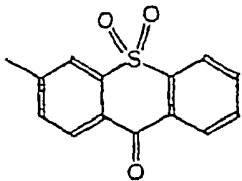
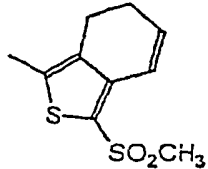
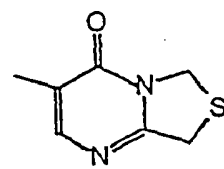
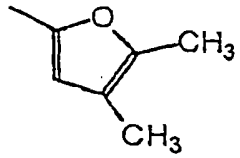
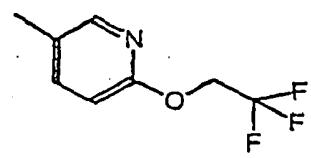
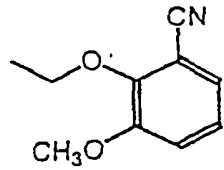
144		(acetón -d6) = 1,55-2,05 (6H, m) 2.68 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,00 (2H, m); 4,55 (2H, m); 6,95-7,20 (4H, m); 7,20-7,50 (2H, m); 7,65-7,95 (2H, m); 9,38 (1H, 2s broad)
145		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,90-8,20 (2H, m); 8,60-8,90 (2H, m); 9,00-9,25 (1H, m); 10,32 (1H, 2s broad)
146		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,24 (2H, dd, J = 1,8 Hz, J = 5.8 Hz); 6,40-6,75 (1H, m); 6,90-7,20 (5H, m); 7,30-7,50 (2H, m); 7,65-8,00 (3H, m); 8,42 (1H, 2s broad); 9,59 (1H, 2s broad)
147		(acetón -d6) = 1,41 (3H, m); 1,95 (3H, m); 3,80-4,80 (3H, 2s + 1H, m); 6,95-7,20 (3H, m); 7,20-7,60 (3H, m); 7,75-7,95 (1H, m); 8,30-8,55 (1H, m); 9,56 (1H, 2s broad); 10,36 (1H, 2s broad)
148		(acetón -d6) = 3,70-4,30 (3H, 2s + 6H, m); 6,85-7,65 (10H, m); 7,85-8,10 (2H, m) 8,35-8,50 (1H, m)
149		(acetón -d6) = 1,45 (3H, d, J = 5,76 Hz) 1,55-2,55 (4H, m); 3.89 (3H, 2s); 4,25 (1H, m); 4,59 (1H, m); 6,80-7,60 (7H, m); 7,80-8,10 (1H, m); 8,40(1H, d, J = 9.5 Hz); 9,57 (1H, 2s broad); 10,49 (1H.s broad)
150		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,70 (7H, m); 7,80-8,10 (2H, m); 8,30-8,55 (2H, m); 9,78 (1H, 2s broad)

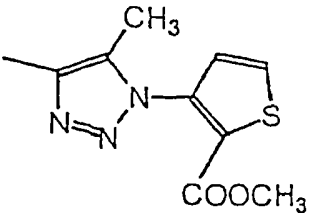
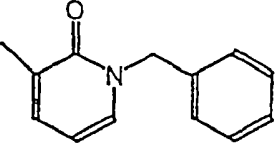
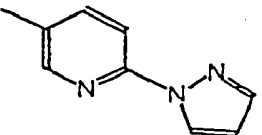
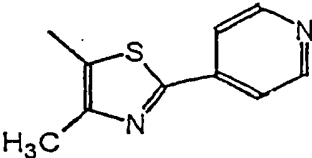
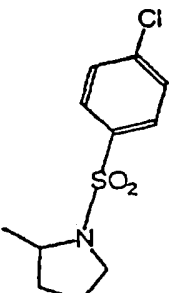
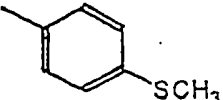
151		(acetón. -d6) = 1,64 (3H, m); 2,25-2,55 (4H, m); 3,89 (3H, 2s); 5,40-5,65 (2H, m); 7,00-7,20 (4H, m); 7,30-7,45 (2H, m); 7,70-7,95 (2H, m); 9,32 (1H, 2s broad)
152		(acetón. -d6) = 1,10 (6H, m); 2,25-2,40 (1H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,11 (1H, d, J = 15 Hz); 6,80-7,00 (1H, m); 7,00-7,20 (4H, m); 7,30-7,50 (2H, m); 7,75-7,95 (2H, m); 9,40 (1H, 2s broad)
153		(acetón. -d6) = 3,45 (3H, s); 3,66 (2H, m); 3,81 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,12 (2H, s); 6,95-7,25 (4H, m); 7,30-7,55 (2H, m); 7,65-8,00 (2H, m); 9,35 (1H, 2s broad)
154		(acetón. -d6) = 2,42 (3H, s); 2,55 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,95-7,25 (4H, m); 7,35-7,55 (2H, m); 7,75-8,05 (2H, m); 9,30 (1H, 2s broad)
155		(acetón. -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,35 (4H, m); 7,35-7,50 (2H, m); 8,00-8,30 (2H, m); 9,72 (1H, m); 10,30 (1H, 2s broad)
156		(acetón. -d6) = 2,30 (2H, m); 2,75 (2H, m); 3,09 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,85-8,10 (2H, m); 8,20-8,40 (1H, d, J = 4,3 Hz); 12,11 (1H, 2s broad)

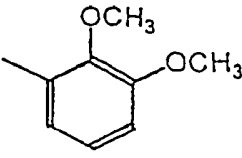
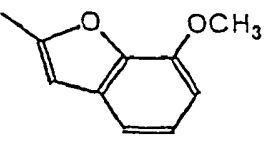
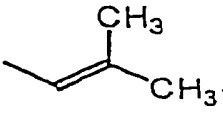
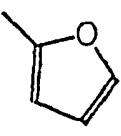
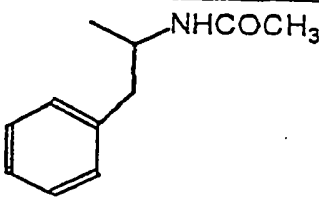
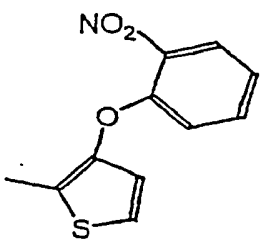
157		(acetón. -d6) = 1,32 (6H, d, J = 6,75 Hz); 3,37 (1H, m); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,55 (2H, m); 7,85-8,10 (2H, m); 8,10-8,30 (1H, m); 8,40-8,60 (1H, m); 10,04 (1H, 2s broad)
158		(acetón. -d6) = 1,15-1,50 (3H, m); 2,25-2,45 (1H, m); 2,60-3,20 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,85-8,60 (12H, m)
159		(acetón. -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,15 (3H, s); 6,90-8,20 (9H, m)
160		(acetón. -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,95-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,85-8,10 (2H, m); 8,45-8,80 (2H, m); 9,89 (1H, 2s broad)
161		(acetón. -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,80-7,50 (9H, m); 7,50-8,40 (2H, m)
162		(acetón. -d6) = 1,98 (3H, s); 2,25-2,75 (3H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,40-4,70 (1H, m); 4,95-5,30 (1H, m); 5,70-6,00 (1H, m); 6,95-7,50 (6H, m); 7,70-7,90 (2H, m); 9,52 (1H, 2s broad); 10,26 (1H, broad s)
163		(acetón. -d6) = 3,80-4,25 (3H, 2s + 2H, m + 2H, m); 6,95-7,55 (8H, m); 7,90-8,05 (1H, m); 8,15-8,55 (3H, m); 8,87 (2H, broad s); 9,34 (1H, 2s broad)

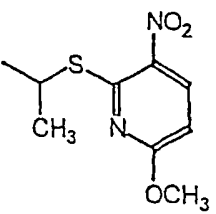
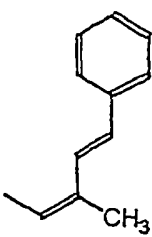
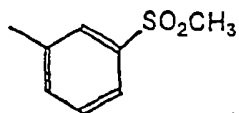
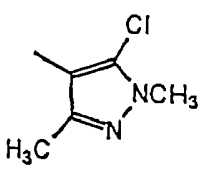
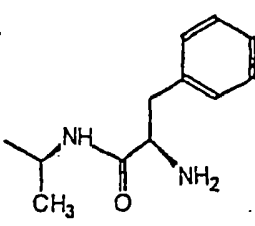
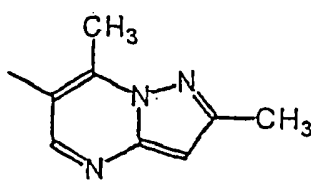
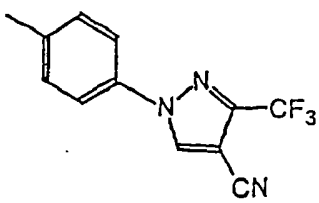
164		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,78-7,10 (3H, m); 7,10-7,70 (5H, m); 7,70-8,60 (2H, m)
165		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,40-7,55 (2H, m); 7,80-8,18 (4H, m); 8,38-8,52 (1H, m); 8,75-8,95 (1H, m); 10,18 (1H, 2s broad)
166		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,05-7,25 (4H, m); 7,80-8,15 (5H, m); 8,20-8,40 (2H, m); 8,55-8,70 (2H, m); 9,42 (1H, 2s broad)
167		(acetón -d6) = 2,60 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,70 (6H, m); 7,90-8,20 (2H, m); 8,80-9,00 (1H, m); 10,27 (1H, 2s broad)
168		(acetón -d6) = 2,57 (3H, s); 3,24 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,95-7,20 (4H, m); 7,20-7,30 (2H, m); 7,30-7,60 (3H, m); 8,15 (1H, 2s broad)

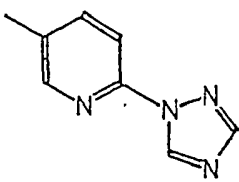
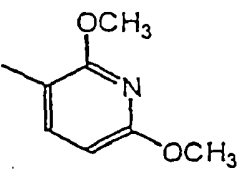
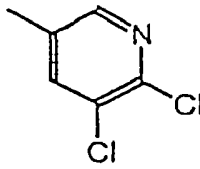
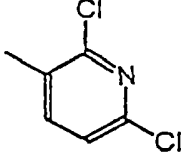
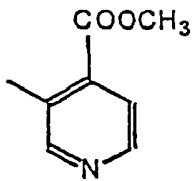
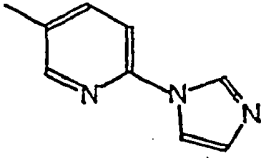
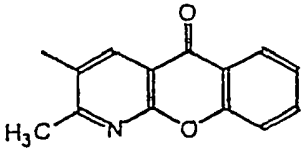
169		(acetón -d6) = 3,34 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,56 (2H, m); 7,82-8,06 (2H, m); 8,55-8,71 (1H, m); 9,75 (1H, 2s broad)
170		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,16 (3H, s); 6,70-6,95 (1H, m); 6,95-7,25 (4H, m); 7,25-7,55 (2H, m); 7,75-8,10 (2H, m); 8,10-8,38 (1H, m); 9,59 (1H, 2s broad)
171		(acetón -d6) = 2,92 (3H, s); 3,89 (6H, 2s); 4,76 (2H, m); 6,80-7,20 (6H, m); 7,30-7,50 (1H, m); 7,60-8,15 (5H, m)

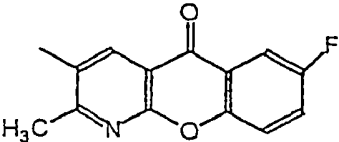
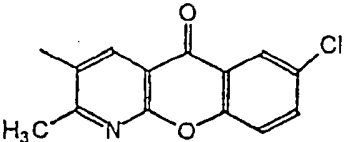
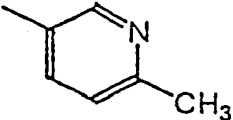
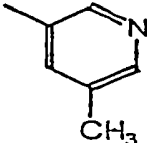
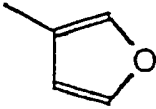
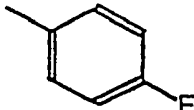
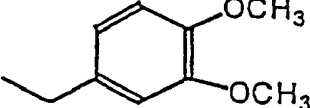
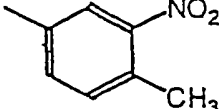
172		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,98-7,30 (5H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,95-8,20 (4H, m); 8,20-8,81 (4H, m); 10,31 (1H, 2s broad)
173		(acetón -d6) = 1,95-2,25 (2H, m); 2,46 (2H, m); 3,29 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,32-6,56 (1H, m); 7,00-7,30 (5H, m); 7,30-7,55 (2H, m); 7,80-8,10 (2H, m); 9,60 (1H, 2s broad)
174		(acetón -d6) = 3,82 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,73 (2H, m); 6,97-7,28 (4H, m); 7,28-7,54 (2H, m); 7,80-8,05 (2H, m); 8,60-8,80 (1H, m); 11,29 (1H, 2s broad)
175		(acetón -d6) = 2,03 (3H, s); 2,30 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,77-7,29 (5H, m); 7,29-7,55 (2H, m); 7,80-8,20 (2H, m); 9,52 (1H, 2s broad)
176		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 5,07 (2H, m); 7,00-7,30 (5H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,85-8,15 (2H, m); 8,32-8,55 (1H, m); 8,80-9,00 (1H, m); 9,84 (1H, 2s broad)
177		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,01 (3H, s); 4,86 (2H, m); 7,02-7,30 (3H, m); 7,30-7,57 (6H, m); 7,85-8,12 (2H, m); 9,48 (1H, 2s broad)

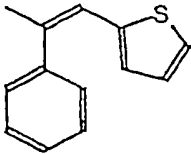
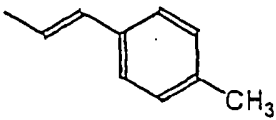
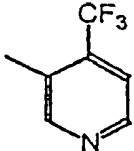
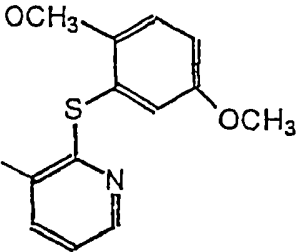
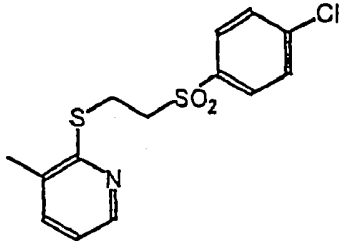
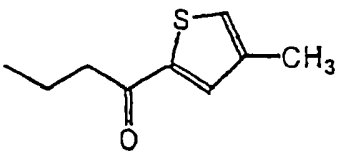
178		(acetón -d6) = 2,56 (3H, 2s); 3,62 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (5H, m); 7,30-7,60 (3H, m); 8,05-8,25 (2H, m); 9,80 (1H, 2s broad)
179		(acetón -d6) = 3,82 (3H, 2s); 5,43 (2H, s); 6,60-6,80 (1H, m); 6,99-7,25 (3H, m); 7,25-7,59 (8H, m); 7,80-8,07 (2H, m); 8,07-8,30 (1H, m); 8,50-8,75 (1H, m); 12,39 (1H, 2s broad)
180		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,55-6,71 (1H, m); 7,02-7,29 (3H, m); 7,37-7,60 (1H, m); 7,80-8,26 (5H, m); 8,50-8,80 (3H, m); 9,00-9,25 (1H, m); 9,98 (1H, 2s broad)
181		(acetón -d6) = 2,79 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,94-7,29 (2H, m); 7,90-8,20 (6H, m); 8,70-9,97 (4H, m)
182		(acetón -d6) = 1,35-1,50 (1H, m); 1,55-2,10 (3H, m); 3,25-3,75 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,30 (1H, m); 7,00-7,25 (4H, m); 7,35-7,55 (2H, m); 7,67-8,15 (6H, m); 9,54 (1H, 2s broad)
183		(acetón -d6) = 2,60 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,92-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (4H, m); 7,85-8,20 (4H, m); 9,71 (1H, 2s broad)

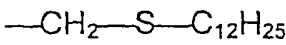
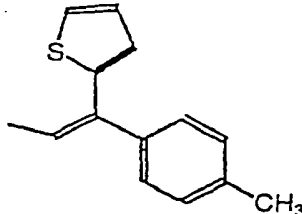
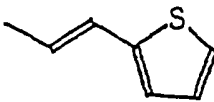
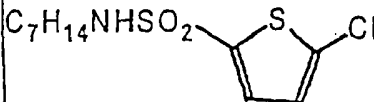
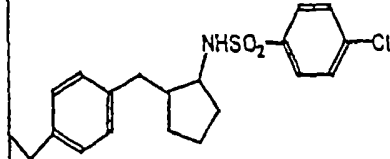
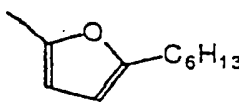
184		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 3,98 (3H, 2s); 4,03 (3H, 2s); 7,00-7,40 (6H, m); 6,40-6,53 (2H, m); 6,53-7,70 (1H, m); 7,90-8,15 (2H, m); 10,15 (1H, 2s broad)
185		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,08 (3H, 2s); 6,95-7,55 (9H, m); 7,55-7,85 (1H, m); 7,85-8,22 (2H, m)
186		(acetón -d6) = 1,91 (3H, s); 2,25 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 5,92 (1H, m); 6,90-7,20 (4H, m); 7,30-7,50 (2H, m); 7,72-8,07 (2H, m); 9,26 (1H, 2s broad)
187		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,60-6,80 (1H, jm); 7,00-7,21 (4H, m); 7,21-7,35 (1H, m); 7,35-7,55 (2H, m); 7,73-7,90 (1H, m); 7,90-8,15 (2H, m); 9,63 (1H, 2s broad)
188	p-tosyl	(acetón -d6) = 3,22 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,30 (5H, m); 7,37-7,60 (2H, m); 7,95-8,20 (3H, m); 8,20-8,40 (2H, m); 9,96 (1H, 2s broad)
189		(acetón -d6) = 1,28 (3H, s); 1,75-1,90 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,10 (1H, m); 6,80-7,85 (13H, m)
190		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,30 (4H, m); 7,30-7,70 (4H, m); 7,70-8,05 (4H, m); 8,05-8,30 (2H, m); 9,43 (1H, 2s broad)

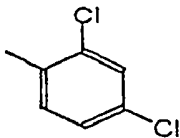
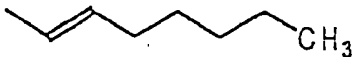
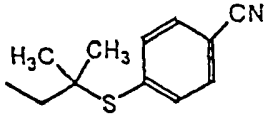
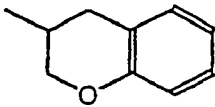
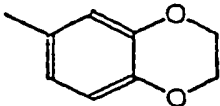
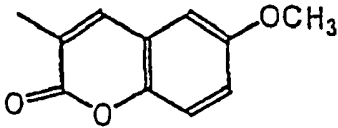
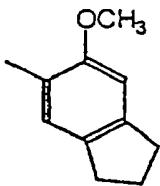
191		(acetón -d6) = 1,73 (3H, 2x d, J = 6,93 Hz); 3,89 (3H, 2s); 4,10 (3H, 2s); 4,68 (1H, q, J = 6,93 Hz); 6,65-6,90 (2H, m); 7,00-7,25 (4H, m); 7,30-7,51 (2H, m); 7,65-8,00 (2H, m); 9,68 (1H, 2s broad)
192		(acetón -d6) = 1,85 (3H, m); 3,89 (3H, 2s); 5,6 (1H, m); 6,70-8,10 (14H, m); 8,42 (1H, m); 10,2 (1H, 2s broad)
193		(acetón -d6) = 3,23 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,98-7,30 (3H, m); 7,30-7,54 (2H, m); 7,76-8,10 (4H m); 8,10-8,30 (1H, m); 8,30-8,45 (1H, m); 8,45-8,65 (1H, m); 10,14 (1H, 2s broad)
194		(acetón -d6) = 2,40 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,27 (4H, m); 7,27-7,55 (2H, m); 7,80-8,10 (2H, m); 9,09 (1H, 2s broad)
195		(acetón -d6) = 1,25 (3H, m); 3,1-3,65 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,06 (1H, m); 4,5 (1H, m); 6,60-7,45 (11H, m); 7,60-8,00 (2H, m); 8,36 (1H, 2s broad)
196		(acetón -d6) = 2,55 (3H, s); 2,74 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,25-8,45 (10H, m)
197		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (3H, m); 7,30-7,59 (1H, m); 7,71-7,92 (3H, m); 7,92-8,15 (2H, m); 8,15-8,40 (3H, m); 8,40-8,60 (1H, m); 10,01 (1H, 2s broad)

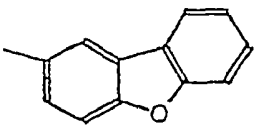
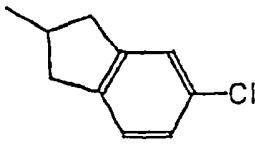
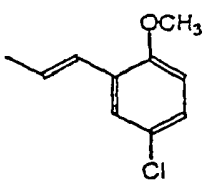
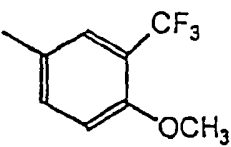
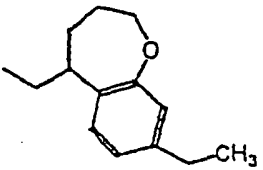
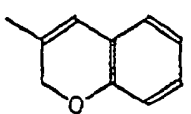
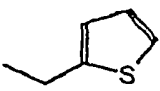
198		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,31 (6H, m); 7,31-7,75 (4H, m); 7,95-8,50 (3H, m)
199		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,04 (3H, s); 4,25 (3H, s); 6,40-6,75 (1H, m); 6,97-7,27 (4H, m); 7,28-7,56 (2H, m); 7,80-8,15 (2H, m); 8,30-8,60 (1H, m); 9,93 (1H, 2s broad)
200		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,95-7,30 (4H, m); 7,36-7,57 (2H, m); 7,89-8,11 (2H, m); 8,50-8,70 (1H, m); 8,90-9,10 (1H, m); 10,05 (1H, 2s broad)
201		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,20-7,58 (7H, m); 7,58-8,70 (3H, m)
202		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,13 (3H, s); 5,93-8,14 (8H, m); 8,14-10,08 (3H, m)
203		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,33 (3H, m); 7,33-7,54 (3H, m); 7,90-8,40 (5H, m); 8,60-8,80 (1H, m); 9,01-9,30 (2H, m); 10,05 (1H, 2s broad)
204		(acetón -d6) = 2,87 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,11-7,43 (4H, m); 7,43-7,90 (4H, m); 7,90-8,64 (4H, m); 8,64-9,89 (1H, m)

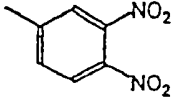
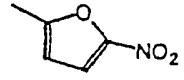
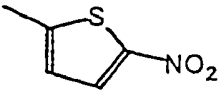
205		(acetón -d6) = 3,30 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,15-7,40 (6H, m); 7,40-8,60 (6H, m)
206		(acetón -d6) = 2,52 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,15-7,65 (8H, m); 7,65-9,00 (4H, m)
207		(acetón -d6) = 2,68 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,68-7,74 (8H, m); 7,74-8,20 (1H, m); 8,30-8,60 (1H, m); 8,94-9,31 (1H, m); 9,94 (1H, broad s)
208		(acetón -d6) = 2,32 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,55-7,50 (7H, m); 7,81-8,40 (2H, m); 8,47-8,70 (1H, m); 8,70-9,07 (1H, m); 9,76 (1H, 2s broad)
209		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,30 (5H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,60-7,85 (1H, m); 7,85-8,15 (2H, m); 8,15-8,50 (1H, m)
210		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s), 6,90-7,21 (4H, m); 7,21-7,55 (4H, m); 7,90-8,30 (4H, m) 9,77 (1H, 2s broad)
211		(acetón -d6) = 3,70-3,75 (2H, m); 3,82 (6H, 2s); 3,89 (3H, 2s); 6,80-7,00 (4H, m); 7,00-7,19 (4H, m); 7,30-7,43 (1H, m); 7,70-7,90 (2H, m); 9,43 (1H, 2s broad)
212		(acetón -d6) = 2,68 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,59 (2H, m); 7,59-7,86 (1H, m); 7,86-8,15 (2H, m); 8,15-8,42 (1H, m); 8,42-8,70 (1H, m); 10,03 (1H, 2s broad)

213		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,94-7,02 (4H, m); 7,20-7,55 (6H, m); 7,55-7,70 (3H, m); 7,70-7,91 (2H, m); 7,91-8,19 (1H, m); 7,29-7,40 (1H, m)
214		(acetón -d6) = 2,39 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,70-7,00 (2H, m); 7,00-7,20 (2H, m); 7,20-7,37 (3H, m); 7,37-7,50 (1H, m); 7,50-7,80 (4H, m); 7,80-8,10 (2H, m)
215		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,20-8,10 (9H, m); 8,10-10,02 (2H, m)
216		(acetón -d6) = 3,55-4,10 (9H, 3x2s); 6,15-7,80 (12H, m); 7,80-8,70 (2H, m)
217		(acetón -d6) = 3,20-4,30 (7H, m); 6,30-7,60 (8H, m); 7,60-8,80 (7H, m)
218		(acetón -d6) = 2,32 (3H, s); 2,73 (2H, t, J = 6,64 Hz); 3,27 (2H, t, J = 6,64 Hz); 3,89 (3H, 2s); 6,80-8,20 (10H, m); 10,45 (1H, broad s)

219		(acetón -d6) = 0,90 (3H, m); 1,05-1,85 (20H, m); 2,73 (2H, m); 3,26 (2H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,10-7,25 (4H, m); 7,25-7,60 (2H, m); 7,60-8,70 (2H, m); 9,87 (1H, 2s broad)
220		(acetón -d6) = 1,28 (3H, s); 1,89 (3H, 2s); 6,30-8,25 (16H, m); 8,36 (1H, 2s broad)
221		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,50-6,80 (1H, m); 6,95-7,25 (5H, m); 7,25-7,55 (3H, m); 7,55-7,75 (1H, m); 7,75-8,10 (3H, m); 9,56 (1H, broad s)
222		(acetón -d6) = 1,02-1,85 (10H, m); 2,40 (2H, m); 3,14 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,45-6,70 (1H, broad s); 6,70-6,95 (1H, m); 6,95-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (3H, m); 7,60-8,10 (2H, m); 9,30 (1H, broad s)
223		(acetón -d6) = 1,20-1,95 (6H, m); 2,25-2,55 (2H, m + 1H, m); 3,60 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 4,38 (1H, m); 6,95-7,20 (5H, m); 7,20-7,45 (3H, m); 7,60-7,75 (3H, m); 7,75-8,05 (5H, m); 9,47 (1H, 2s broad)
224		(acetón -d6) = 0,91 (3H, m); 1,2-1,85 (8H, m); 2,60-2,90 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,90-7,30 (4H, m); 7,30-7,65 (4H, m); 7,80-8,20 (2H, m); 9,57 (1H, 2s broad)

225		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,30-8,70 (11H, m)
226		(acetón -d6) = 0,92 (3H, m); 1,25-1,70 (6H, m); 2,20-2,40 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,00-6,30 (1H, m); 6,75-7,25 (5H, m); 7,25-7,55 (2H, m); 7,7-8,1 (2H, m)
227		(acetón -d6) = 1,54 (6H, m); 2,73 (2H, 2s); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,25 (4H, m); 7,25-7,50 (2H, m); 7,70-7,95 (6H, m); 10,26 (1H, 2s broad)
228		(acetón -d6) = 2,80-3,40 (3H, m); 3,87 (3H, 2s); 4,00-4,65 (2H, m); 6,65-6,95 (3H, m); 6,95-7,25 (6H, m); 7,25-7,50 (1H, m); 7,70-8,00 (2H, m); 9,64 (1H, 2s broad)
229		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,25-4,55 (4H, m); 6,80-7,30 (5H, m); 7,30-7,75 (4H, m); 7,75-8,20 (2H, m); 9,58 (1H, 2s broad)
230		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 3,95 (3H, 2s); 7,00-7,30 (3H, m); 7,40-7,70 (6H, m); 7,90-8,10 (2H, m); 9,70 (1H, m); 11,04 (1H, 2s broad)
231		(acetón -d6) = 1,42 (2H, m); 2,95 (4H, m); 3,90 (3H, 2s); 4,10 (3H, 2s); 7,05-7,20 (5H, m); 7,40-7,55 (2H, m); 7,90-8,10 (3H, m); 10,20 (1H, 2s broad)

232		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,60-7,60 (9H, m); 7,60-8,40 (5H, m); 8,50-8,85 (1H, m); 10,1 (1H, s)
233		(acetón -d6) = 2,90-3,55 (4H, m); 3,89 (3H, 2s); 3,90-4,10 (1H, m); 6,80-7,20 (7H, m); 7,20-7,30 (2H, m); 7,55-7,85 (2H, m); 9,40 (1H, 2s broad)
234		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 3,94 (3H, s); 6,8-7,05 (6H, m); 7,2-7,35 (3H, m); 7,41-7,50 (1H, m); 7,70-7,85 (3H, m); 9,45 (1H, 2s broad)
235		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,01 (3H, s); 6,85-7,10 (3H, m); 7,20-7,35 (3H, m); 7,70-7,95 (2H, m); 8,05-8,30 (3H, m); 9,7 (1H, 2s broad)
236		(acetón -d6) = 0,95 (3H, m); 1,55-1,75 (2H, m); 2,30-2,45 (2H, m); 3,30-3,65 (5H, m); 3,89 (3H, 2s); 3,90-4,30 (2H, m); 6,60-7,05 (6H, m); 7,10-7,30 (2H, m); 7,50-7,85 (3H, m); 9,20 (1H, 2s broad)
237		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 4,92 (2H, 2s); 6,60-7,05 (6H, m); 7,05-7,35 (5H, m); 7,60-7,90 (2H, m); 9,40 (1H, 2s broad)
238		(acetón -d6) = 3,75-4,05 (2H, s + 3H, 2s); 6,80-7,15 (4H, m); 7,15-7,50 (4H, m); 7,50-7,95 (3H, m)

239		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,70-8,05 (8H, m); 8,15-8,80 (3H, m)
240		(acetón -d6) = 3,90 (3H, 2s); 7,00-7,30 (4H, m); 7,30-7,60 (3H, m); 7,60-7,80 (1H, m); 7,90-8,15 (2H, m); 10,35 (1H, 2s broad)
241		(acetón -d6) = 1,18 (3H, m); 2,40 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 7,00-7,25 (4H, m); 7,25-7,50 (2H, m); 7,70-7,95 (2H, m); 9,36 (1H, 2s broad)
242		(acetón -d6) = 3,90 (3H, 2s); 7,05-7,30 (3H, m); 7,30-7,60 (2H, m); 7,90-8,20 (5H, m); 10,14 (1H, 2s broad)

Príklad 242a

Zlúčenina obecného vzorca I: T=4-OME, X=H, A=CO, Y=4-metoxibenzyl

Stupeň a:

Odpovedajúca zlúčenina obecného vzorca II

Pridá sa 0,103 g (0,405 mmol) bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosforylchloridu, rozpusteného v 3,7 µl roztoku zmesi dichlórmetan/dimetylformamid (DMF) (9:1) do roztoku 68,1 mg (0,405 mmol) 4-metoxyfenyloctovej kyseliny a 0,113 µl (0,81 mmol) trietylamínu v 3 µl dichlóretanu a následne 133 mg (0,081 mmol) živice, pripravenej spôsobom podľa príkladu 11a). Mieša sa po dobu 4 hodín pri teplote 60° C, živica sa odfiltruje a premyje sa postupne zmesou dichlórmetan/dichlóretan(4:1), DMF/voda (1:1), DMF a dichlórmetan/dichlóretan (4:1).

Živica sa suspenduje v 1 μ l zmesi dichlórmetan/dichlóretan (4:1) obsahujúcej 1,5 μ l zmesi dichlórmetan/trifluóroctová kyselina (1:1). Mieša sa 3 hodiny pri teplote miestnosti, živica sa odfiltruje a premyje sa dichlórmetanom. Filtrát sa skoncentruje vo vákuu, čím sa získa 9 mg žiadaného produktu (výťažok 31%).

NMR (DMSO- d_6) μ (ppm) = 3,6(3H,s), 3,65(3H,s), 6,8-7,0(6H,m), 7,0-7,15(2H,m), 7,2(2H,m), 7,3(2H,m), 9,5(1H,široké s) 9,8(1H,s).

Rovnaký výsledok sa získa, keď sa miesto štvorhodinového udržiavania na teplote 60° C reakčná zmes mieša 15 hodín pri teplote miestnosti. Pri reakcii sa môže zmes dichlórmetan/DMF (9:1) nahradiť diglyme pri udržiavaní 4 hodiny na teplote 120° C.

Stupeň b

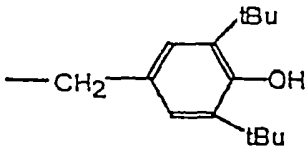
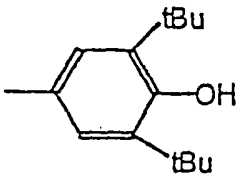
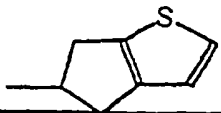
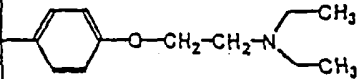
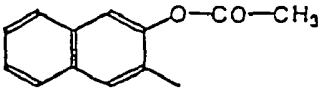
Titulná zlúčenina

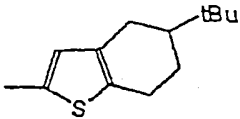
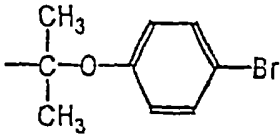
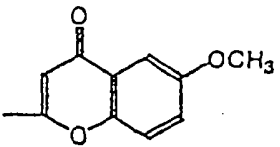
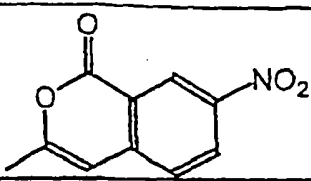
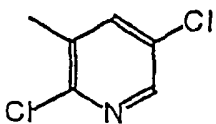
Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 4 pri použití zlúčeniny podľa odstavca a) ako východzej látky.

NMR (acetón- d_6) = 3,6(2H,s), 3,8(3H,s), 4,9(3H,2s), 6,9(2H,d, J=8,6Hz), 7,05(4H,m), 7,3(4H,m), 7,75 (1H,m), 9,45 (1H,2s) zameniteľné s CF₃COOD).

Zlúčeninami v tabuľke VII sú zlúčeniny obecného vzorca I, kde znamená X H a A CO.

Tabulka VII

Příklad číslo	T	Y	NMR
243	H		(CDCl ₃) = 1,4-1,6 (18H, s); 3,66 (2H, m); 7,85-6,35 (12H, m)
244	4-OCH ₃		(acetón -d ₆) = 1,47 (18H, s); 3,86 (3H, 2s); 6,90-7,20 (4H, m); 7,30-7,45 (2H, m); 7,75-8,00 (5H, m); 9,65 (1H, 2s broad)
244 a	4-OCH ₃		(acetón -d ₆) = 2,65-3,30 (5H, m) 3,89 (3H, 2s) 6,65-7,15 (5H, m); 7,15-7,45 (3H, m); 7,70-7,90 (2H, m); 9,50 (1H, 2s broad)
245	4-OCH ₃		(acetón -d ₆) = 1,20-1,60 (6H, m) 3,35-3,65 (4H, m); 3,80-4,00 (3H, 2s + 2H, m); 4,20-4,35 (2H, m); 6,75-7,20 (6H, m); 7,25-7,5 (2H, m); 7,75-8,40 (4H, m); 9.7 (1H, 2s broad)
246	4-OCH ₃		(acetón -d ₆) = 2,25 (3H, s); 3,89 (3H, 2s); 6,65-8,15 (14H, m); 11,35 (1H, 2s broad)

247	4-OCH ₃		(acetón -d6) = 1,2 (9H, s); 1,35-1,55 (3H, m); 1,95-2,45 (2H, m); 2,45-2,95 (2H, m); 3,89 (3H, 2s); 6,75-7,15 (4H, m); 7,15-7,40 (2H, m); 7,40-7,65 (1H, m); 7,65-7,95 (2H, m); 9,45 (1H, 2s broad)
248	4-OCH ₃		(acetón -d6) = 1,60 (6H, s); 3,90 (3H, 2s); 6,80-7,20 (5H, m); 7,20-7,70 (5H, m); 7,70-8,10 (2H, m); 9,60 (1H, 2s broad)
249	4-OCH ₃		(acetón -d6) = 3,75 (3H, 2s); 4,96 (3H, 2s); 6,31-8,21 (12H, m); 10,22 (1H, 2s broad)
250	4-OCH ₃		(acetón -d6) = 3,89 (3H, 2s); 6,42-7,32 (4H, m); 7,32-7,62 (1H, m); 7,62-7,95 (2H, m); 7,95-8,32 (3H, m); 8,62-9,12 (2H, m); 10,27 (1H, 2s broad)
251	4-OCH ₃		(DMSO-d6) = 4,32 (3H, 2s); 7,45-7,70 (4H, m); 7,80-7,95 (2H, m); 8,25-8,45 (2H, m); 8,60-8,75 (1H, m); 8,9-9,05 (1H, m); 10,40 (1H, 2s broad)

Príklad 252

Zlúčeniny podľa vynálezu zvyšujú hladinu oxidu dusíka.

Roztok zlúčeniny podľa vynálezu spontánne uvoľňuje oxid dusíka. Vytvárajúce sa dusitanové ióny sa kolorimetricky titrujú pri použití špecifického reakčného činidla (Griess). Aby sa vzalo v úvahu celé uvoľnenie dusičnanových iónov spolu s dusitanovými iónami sa pridáva bakteriálna nitrátredukuktáza do reakčného prostredia, aby sa umožnila redukcia vytvorených nitrátových iónov.

Reakcia a meranie sa prevádzajú v transparentných 96 jamkových doštičkách. Testované produkty sa rozpustia v momente použitia na získanie koncentrácie 3 mM v dimetylsulfoxidu. Do každej jamky sa vnesie 95 μ l reakčného činidla obsahujúceho nitrátredukuktázu (0,18 U/ μ l v 100 mM, hodnota pH 7,5, PBS pufr, 210 μ M β -NADPH, 5 μ M FAD) a 5 μ l roztoku testovanej zlúčeniny (konečná koncentrácia 150 μ M). Po premiešaní sa zmes inkubuje štyri hodiny pri teplote 37° C. Reakčná zmes sa ochladí pridaním 100 μ l reakčného činidla Griess (Sigma G 4410). Reakčnými činidlami sa nechá pôsobiť 5 minút pri teplote miestnosti a odpočítaná optická hustota je 540 nm. Táto hodnota je úmerná koncentrácii dusitanov + dusičnanov v prostredí. Každá doštička sa kalibruje pri použití dusitanu sodného.

Výsledky sa vyjadrujú ako Mmol/l (MM) uvoľnených dusitanov + dusičnanov (tabuľka V).

Zlúčeniny podľa vynálezu znižujú biologickú aktivitu oxidačných voľných radikálov.

Ludské LDL, rozpustené vo vodnom roztoku, sa v prítomnosti meďnatých iónov spontánne oxidujú vo svojom proteínovom podiele, apolipoproteínu B. Touto oxidáciou sa

častica stáva fluórescentná, čo sa využíva na meranie farmakologického javu.

Redukcia a meranie sa prevádzajú na čiernej 96 jamkovej doštičke. Najprv sa mieša 10 μ l roztoku testovanej zlúčeniny, rozpustenej v dimetylsulfoxidu, s 170 μ l roztoku ľudského LDL pri 120 Mg/ μ l a 20 μ l 100 Mm chlórídu meďnatého. Po premiešaní sa zmes nechá inkubovať po dobu dvoch hodín pri teplote 37° C, a prevedie sa prvý odpočet fluórescencie (excitácia pri 360 nm, odpočet pri 460 nm). Zmes sa potom nechá inkubovať po dobu ďalších 22 hodín pre prevedenie druhého odpočtu pri rovnakých podmienkach. Rozdiel medzi dvomi získanými hodnotami je mierou oxidácie LDL v roztoku. Tento rozdiel je tým úmerne menší, čím väčšia je antioxidačná sila testovaného produktu. Používa sa Pro-bucolu ako referenčný produkt v množstve 10 μ M.

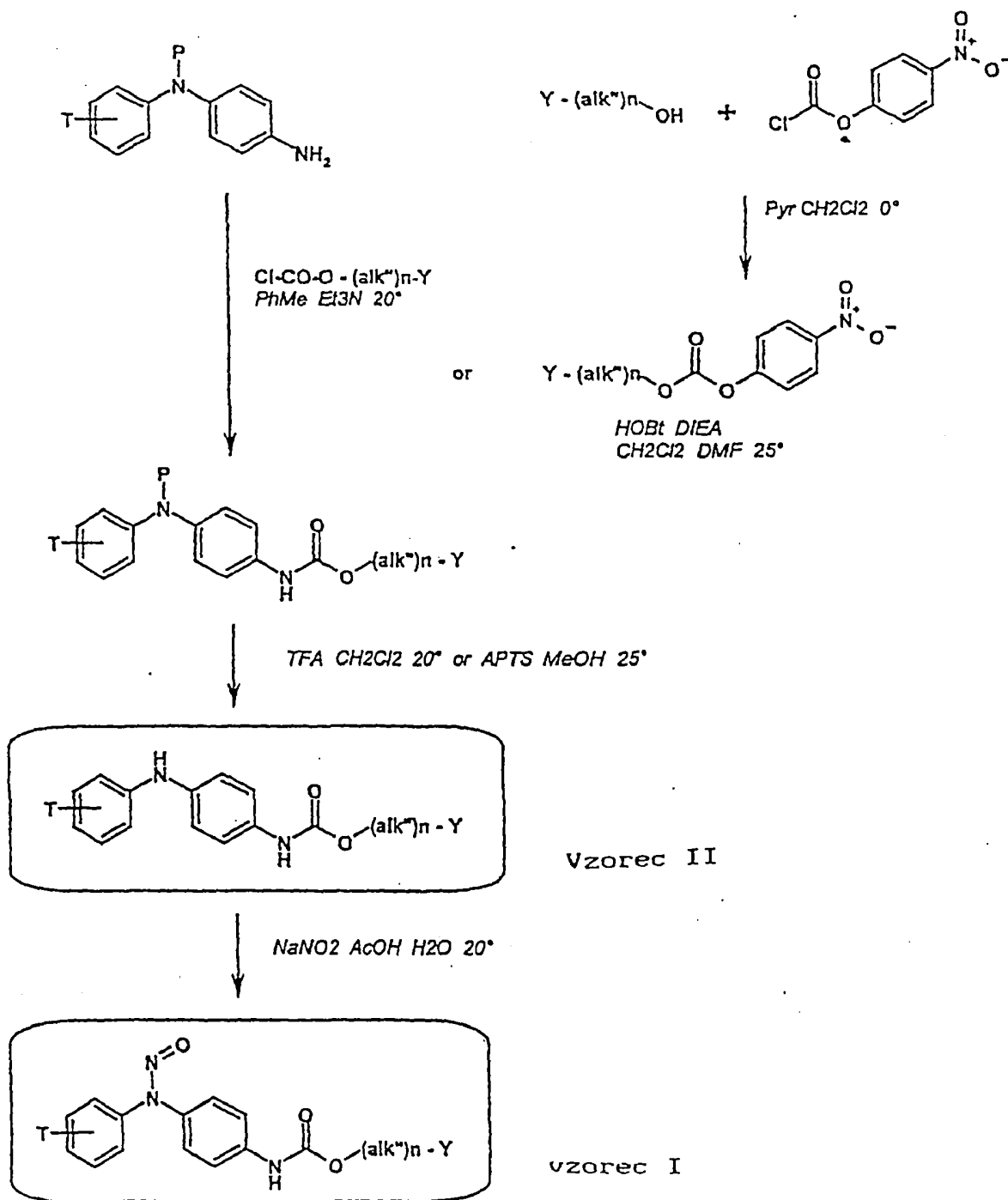
Koncentrácie, ktorá inhibuje oxidáciu z 50 % (IC_{50}) sa získa z troch koncentrácií produktu. Hodnoty sú uvedené v tabuľke VIII.

Tabuľka VIII

Príklad číslo	Dusičnany + dusitany	IC_{50} , antioxidačný účinnok (μ M)
57	109	8,9
1	97	6,4
12	22	2,2
8	44	5,4
45	62	3,2
4	84	5,4
18	71	3,7
6	83	6,5
86	79	3,8
Porovnávací príklad Probucol	-	6,4

Príklad 253

Karbamátová podrodina: syntetická cesta



Benzyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenylkarbamát

Stupeň a

Benzyl-4-[N-(4-metoxyfenyl)-N-(terc-butoxykarbonyl)amino]fenylkarbamát

Po kvapkách sa pridá 6,8 g (40 mmol) benzylchlorformátu a 2 g (20 mmol) trietylamínu do roztoku 6,29 g (20 mmol) 4-amino-4'-metoxy-N-butoxykarbonyldifenylamínu v 300 μ l toluéne. Premieša sa pri teplote miestnosti a sleduje sa, že východzia látka zmizla chromatografiou v tenkej vrstve TLC na oxide kremičitom (1:2 etylacetát/heptan), reakčná zmes sa sfiltruje, filtrát sa skoncentruje vo vákuu a zbytok sa vyberie do dichlórmetanu. Zmes sa premyje vodou (3 x 100 μ l) a vysuší sa síranom sodným, organická fáza sa sfiltruje a filtrát sa skoncentruje vo vákuu, čím sa získa 6,8 g produktu, ktorý sa priamo používa v ďalšom stupni. Výťažok 76,4%).

NMR (CDCl_3) = 1,35 (9H,s), 3,7 (3H,s), 5,1 (2H,s), 6,7 (1H, široký s), 6,7-6,8 (2H,m), 7,0-7,5 (11H,m).

Stupeň b

Benzyl-4-[(4-metoxyfenyl)amino]fenylkarbamát

Vyberie sa 6,8 g (15 mmol) zlúčeniny, získanej v stupni a), do zmesi trifluóroctovej kyseliny (40 μ l) a dichlórmetanu (160 μ l). Mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti, získaný fialový roztok sa vleje do zmesi ľadu a 1N roztoku hydroxidu sodného (konečná hodnota pH v rozmedzí 7 až 8). Organická fáza, oddelená po usadení fáz, sa premyje vodou do neutrálnej hodnoty pH, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu, čím sa získa šedá pevná látka,

ktorá po triturovaní v izopropyléteru a usušenie poskytuje 3,3 g pevná látka (výťažok 62,4%).

NMR (DMSO- d_6) = 3,85 (3H,s), 5,3 (2H,s), 6,95-7,3 (6H, m), 7,4-7,6 (8H,m), 9,8 (1H, široký s).

Stupeň c

Benzyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenylkarbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1, stupeň c) zo zlúčeniny získanej podľa stupňa b). Výťažok 79%.
NMR (DMSO- d_6) = 3,6 (3H,s), 5,3 (2H,2s), 7,1 (4H, m), 7,3-7,45

(7H,m), 7,55-7,7 (2H,m), 10,0 (1H,2s).

Farmakologická aktivita produktov podľa príkladu 253 (obecného vzorca I a obecného vzorca II):

obecný vzorec I, T=4-MeO, X=H, A=CO, Y=O-CH₂-Ph

Tabuľka VIII

Nitrity + nitráty (μ M) = 45

IC₅₀ antioxidačné pôsobenie (μ M): 3,6

obecný vzorec II, T=4-MeO, X=H, A=CO, Y=O-CH₂-Ph

IC₅₀ (μ M) = 2,0.

Príklad 254

Fenyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenylkarbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 253, stupeň a), b) a c) pri použití fenylchlórformátu ako východzej látky.

Stupeň a

Fenyl-4-[N-(4-methoxyfenyl)-N-(terc-butoxykarbonyl)amino]fenylkarbamát

Výťažok 69,2%.

NMR (CDCl_3) = 1,5 (9H,s), 3,9 (3H,s), 6,9 (2H,m), 7,0 (1H, široké s), 7,15-7,30 (7H,m), 7,4-7,5 (4H,m).

Stupeň b

Fenyl-4-[(4-metoxyfenyl)amino]fenylkarbamát

Výťažok 38,5%.

NMR (CDCl_3) = 3,7 (3H,s), 5,3 (1H, široké s), 6,6-6,85 (5H,m), 6,9-7,0 (2H,m), 7,05-7,35 (7H,m).

Stupeň c

Fenyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenylkarbamát

Výťažok 78,7%.

NMR (acetón- d_6) = 3,7 (3H,2s), 6,9-7,0 (4H,m), 7,0-7,4 (7H,m),
7,6-7,7 (2H,m), 9,4 (1H, 2 široká s).

Príklad 255

2-(Nitrooxy)etyl-4-[1-(4-metoxifyenyl)-2-oxohydrazino]fenyl
karbamát

Stupeň a

2-Brometyl-4-[N-(4-metoxifyenyl)-N-(terc-butoxykarbonyl)-
amino]fenylkarbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 254a,
pri použití 2-brometylchlorformátu ako východzej látky.

Výťažok 82%.

NMR (CDCl_3) = 1,3 (9H,s), 3,4 (2H,m), 3,7 (3H,s), 4,4 (2H,m),
6,8 (3H,m), 7,0-7,3 (6H,m).

Stupeň b

2-Brometyl-[(4-metoxifyenyl)amino]fenylkarbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 154b.

Výťažok 56,2%.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) = 3,6 (4H,m), 3,8 (1H,t,J=5,4 Hz), 4,25
(1H,t,J=5,2 Hz), 4,35 (1H,t,J=5,4 Hz) 6,7-6,9 (6H,m), 7,2
(2H,m),
7,6 (1H, široké s), 9,5 (1H, široké s).

Stupeň c

2-(Nitrooxy)etyl-4-[(4-metoxifyenyl)amino]fenylkarbamát

Zmes 0,3 g (0,8 mmol) zlúčeniny získanej spôsobom podľa
príkladu 255b, 0,2 g (1,2 mmol) dusičnanu strieborného a 20

ml acetónitrilu sa mieša po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti a to v tme. Po odfiltrovaní bielej zrazeniny sa roztok skoncentruje vo vákuu a zbytok sa vyberie do zmesi etylacetát/voda. Organická fáza sa oddelí po usadení fáz, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa. Zbytok sa čistí bleskovou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého pri použití zmesi heptan/etylacetát (1:3), čím sa získa 0,1 g pevnej látky.

Výťažok 35%.

NMR (DMSO- d_6) = 3,7 (3H,s), 4,4 (2H,m), 4,8 (2H,m), 6,8-6,9 (4H,m), 6,95 (2H,m), 7,2 (2H,m), 7,7 (1H,s), 9,5 (1H, široké s).

Stupeň d

2-(Nitrooxy)etyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenyl-karbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 4.

Výťažok 78%.

NMR (DMSO- d_6) = 3,8 (3H,2s), 4,4 (2H,m), 4,8 (2H,m), 7,0-7,2 (4H,m), 7,35 (2H,m), 7,5-7,7 (2H,m), 10,0 (1H, široké s).

Príklad 256

Pyrid-3-ylmetyl-4-[1-(4-metoxyfenyl)-2-oxohydrazino]fenyl-karbamát

Stupeň a

4-Nitrofenylpyrid-3-ylmetylkarbamát

Pridá sa 1 g (4,96 mmol) 4-nitrofenylchlórformátu, rozpusteného v 15 μ l dichlórmetane, pri teplote 0°C do roztoku 0,54 g (4,96 mmol) pyrid-3-ylmetanolu a 0,59 g (7,44 mmol) pyridínu v 15 μ l dichlórmetanu. Mieša sa po dobu dvoch hodín pri teplote 0°C, zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a pridá sa 150 μ l vody. Organická fáza sa oddelí po usadení fáz a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetanom (4 x 50 μ l). Spojené organické fáze sa premyjú nasýteným vodným roztokom chlórídu sodného, vysuší sa síranom sodným a skoncentrujú sa vo vakuu, čím sa získa 0,81 g žltej pevnej látky.

Výťažok 59,5%.

NMR (DMSO- d_6) = 5,5 (2H,s), 7,6-7,7 (1H,m), 7,7-7,85 (2H,m), 8,0-8,1 (1H,d,J=9,1 Hz), 8,45-8,6 (2H,m), 8,7-8,8 (1H,m), 8,85 (1H,s).

Stupeň b

Pyrid-3-ylmetyl-4-[N-(4-metoxyfenyl)-N-(terc-butoxykarbonylamino)]fenylkarbamát

Pridá sa 0,67 g (4,95 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 1,28 g (9,9 mmol) N,N-diizopropyletylamínu a 0,452 g (1,65 mmol) karbonátu, pripraveného spôsobom podľa príkladu 256a do roztoku zostávajúceho z 0,52 g (1,65 mmol) 4-amino-4'-metoxy-N-butoxykarbonyldifenylamínu v zmesi 5 μ l dimetylformamidu a 5 μ l dichlórmetanu. Reakčné prostredie sa mieša po dobu 27 hodín pri teplote miestnosti, vyberie sa do 30 μ l 1N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa dichlórmetanom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chlórídu sodného, vysuší

sa síranom sodným a skoncentruje sa, čím sa získa 0,99 g hnedého oleja, ktorý sa čistí bleskovou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého pri použití gradienta 4:1 až 1:1 heptan/etylacetát. Získa sa 0,29 g béžovej zafarbenej pevnej látky.

Výťažok 39,2%.

Teplota topenia 118° C.

NMR (DMSO- d_6) = 1,4 (9H,s), 3,7 (3H,s), 5,2 (2H,s), 6,9 (2H,d, J=8,8 Hz), 7,2 (4H,d,J=8,8 Hz), 7,45 (3H,m), 7,9 (1H,m), 8,6 (1H,d,J=4,4 Hz), 8,7 (1H,s), 9,9 (1H,s).

Stupeň c

Pyrid-3-ylmetyl-4-[N-(4-metoxifyenyl)amino]fenylkarbamát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 253b pri použití 15% roztoku kyseliny trifluóroctovej v dichlórmetanu.

Výťažok 61,6%.

NMR (DMSO- d_6) = 3,7 (3H,s), 5,2 (2H,s), 6,8-7,05 (6H,m), 7,25-7,35 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,45 (1H,m), 7,6 (1H,s), 7,9 (1H,d,J=7,9 Hz), 8,6 (1H,m), 8,7 (1H,s) 9,6 (1H, široké s).

Stupeň d

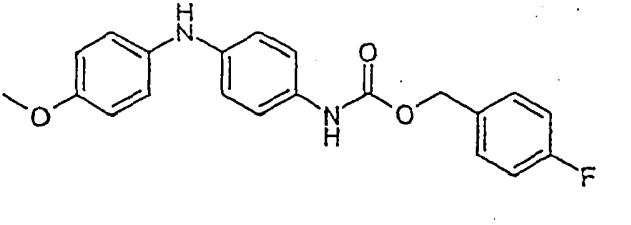
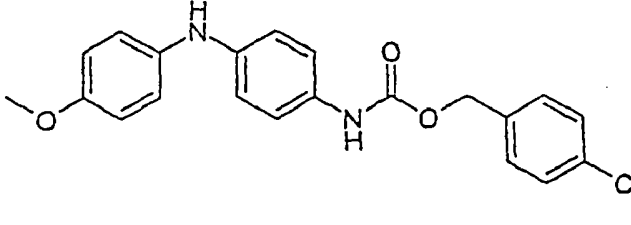
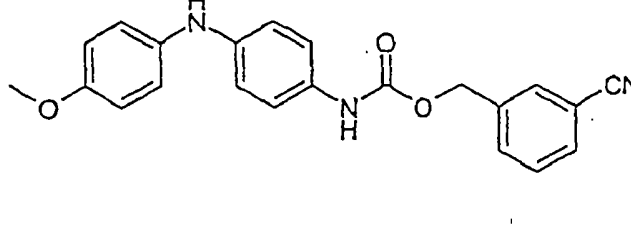
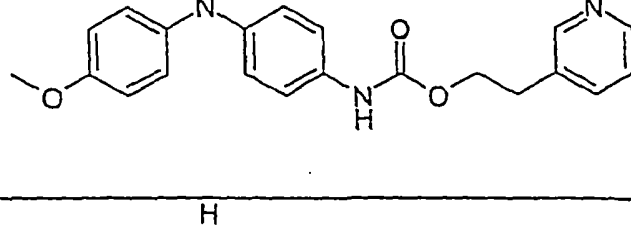
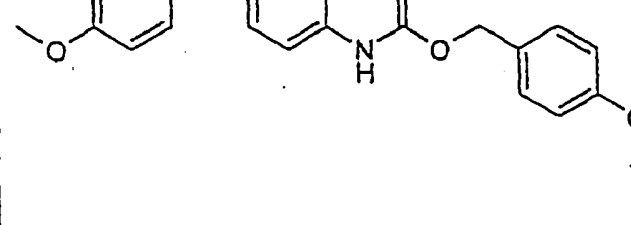
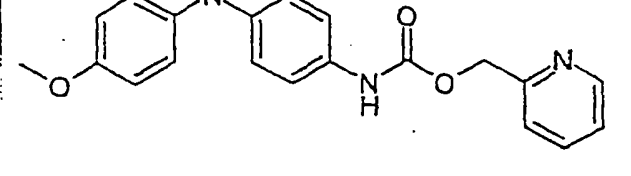
Pyrid-3-ylmetyl-4-[1-(4-metoxifyenyl)-2-oxohydrazino]fenylkarbamát

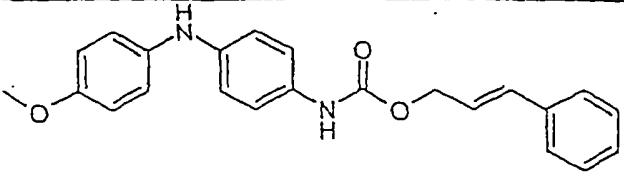
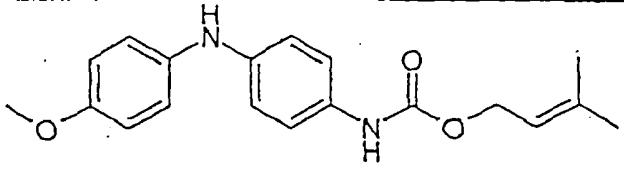
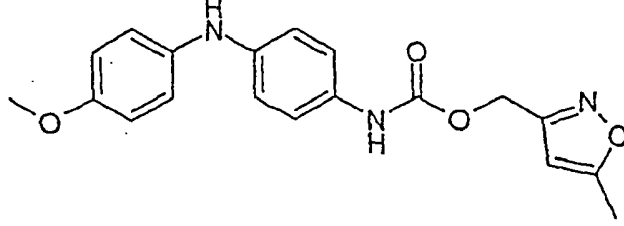
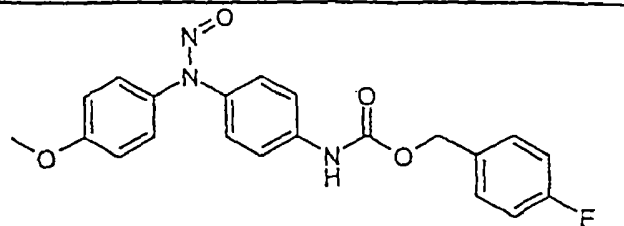
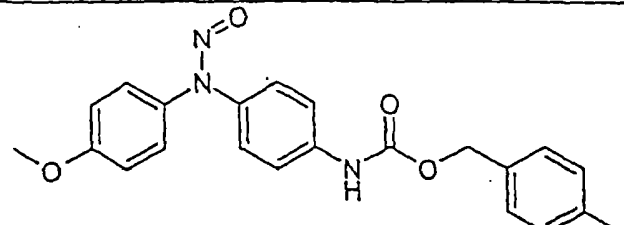
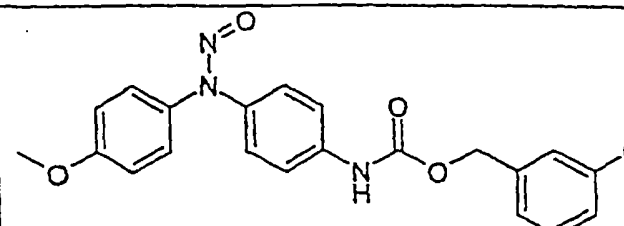
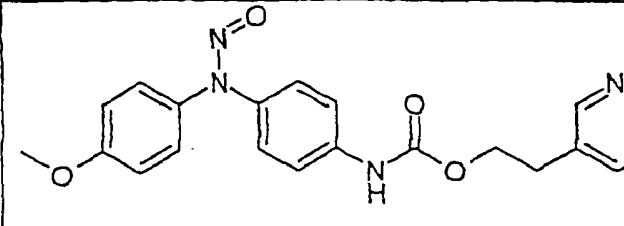
Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa príkladu 1c v kvantitatívnom výťažku.

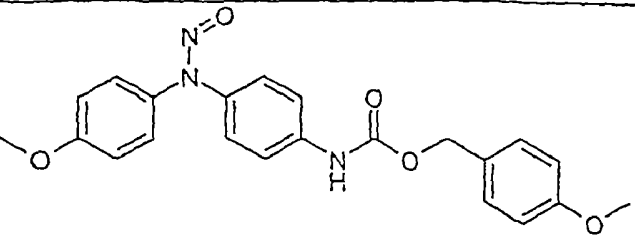
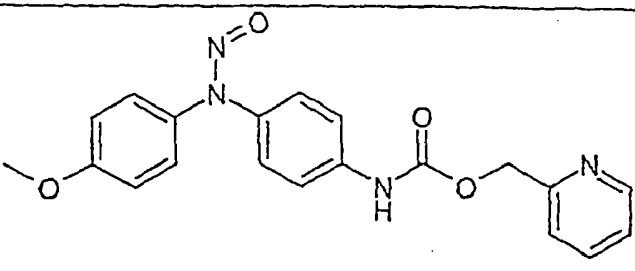
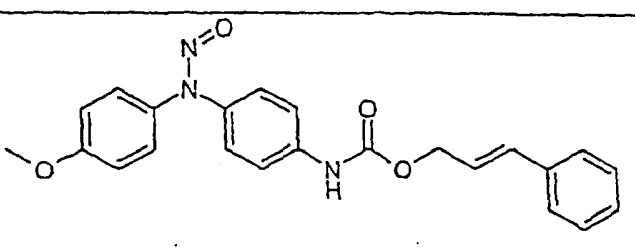
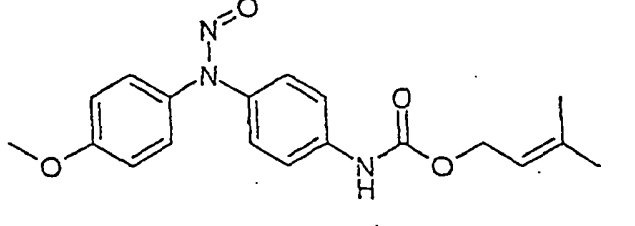
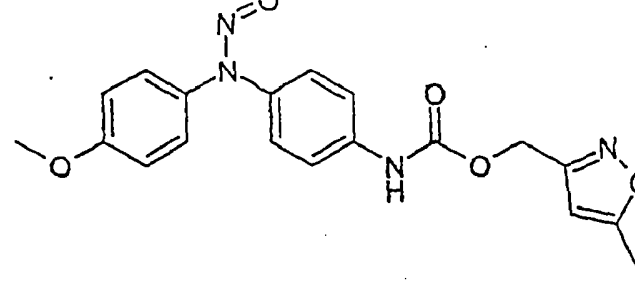
NMR (DMSO- d_6) = 3,75 (3H,2s), 5,2 (2H,2s), 6,9-7,1 (4H,m), 7,2-7,5 (3H,m), 7,5-7,65 (2H,m), 7,8-7,9 (1H,d,J=7,4 Hz), 8,5 (1H,m), 8,65 (1H,m), 10,0 (1H,2s).

Príklad 257 až 265

Ďalšie príklady karbamátov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Zlúčeniny obecného vzorca II	NMR
	(DMSO-d6): 3,6 (3H, s); 5,0 (2H, s); 6,7-6,9 (6H, m); 7,1-7,3 (4H, m); 7,35-7,5 (2H, m); 7,6 (1H, s); 9,4 (1H, široké s)
	(DMSO-d6) : 3,6 (3H, s); 5,1 (2H, s); 6,7-7,0 (6H, m); 7,15-7,3 (2H, m); 7,4 (4H, m); 7,6 (1H, m); 9,4 (1H, široké s)
	(DMSO-d6) : 3,55 (3H, s); 5,1 (2H, s); 6,7-6,95 (6H, m); 7,1-7,3 (2H, m); 7,35-7,9 (5H, m); 9,45 (1H, široké s)
	(DMSO-d6) : 2,9 (2H, t, J= 6,5 Hz); 3,65 (3H, s); 4,25 (2H, t, J= 6,5 Hz); 6,75-6,95 (6H, m); 7,15-7,4 (3H, m); 7,6-7,75 (2H, m); 8,4 (1H, d, J= 4.4 Hz); 8,5 (1H, s); 9,25 (1H, široké s)
	
	

	
	
	
Zlúčeniny obecného vzorca I	
	(DMSO-d ₆): 3,7 (3H, s); 5,1 (2H, s); 6,95-7,1 (4H, m); 7,1-7,25 (2H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,4-7,6 (4H, m); 9,95 (1H, 2s)
	(DMSO-d ₆) : 3,75 (3H, 2s); 5,1 (2H, 2s); 7,02 (4H, m); 7,27 (2H, d, J= 8,9 Hz); 7,4 (4H, s); 7,5 (2H, m); 10,0 (1H, 2s)
	(DMSO-d ₆) : 3,7 (3H, 2s); 5,15 (2H, 2s); 6,9-7,1 (4H, m); 7,2-7,3 (2H, m); 7,45-7,6 (3H, m); 7,65-7,80 (2H, m); 7,8 (1H, s); 10,0 (1H, 2s)
	(DMSO-d ₆) : 2,9 (2H, t, J= 6,5 Hz); 3,75 (3H, 2s); 4,35 (2H, t, J= 6,5 Hz); 7,0-7,2 (4H, m); 7,25-7,4 (3H, m); 7,55 (2H, t, J= 9 Hz); 7,7 (1H, d, J= 7,8 Hz); 8,4 (1H, d, J= 4,5 Hz); 8,5 (1H, s); 9,85 (1H, 2s)

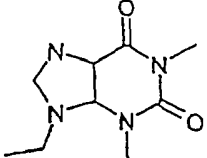
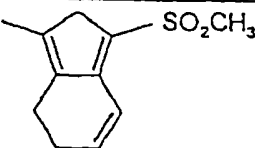
 <chem>COc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2)NC(=O)OCCc3ccc(OC)cc3</chem>	
 <chem>COc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2)NC(=O)OCCc3ccncc3</chem>	
 <chem>COc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2)NC(=O)OCC/C=C/c3ccccc3</chem>	
 <chem>COc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2)NC(=O)OCC/C=C(C)C</chem>	
 <chem>COc1ccc(cc1)/N=N/c2ccc(cc2)NC(=O)OCCc3cc(C)o[nH]3</chem>	

Príklad 266

NMR a/lebo MS charakterizácia čísla zlúčenín obecného vzorca II

T	H	A	Y	NMR a/lebo MS
H	H	CO	3,5-di-tBu-4-OH-Ph-CH ₂	(CDCl ₃) : 1,3 (18H, s) ; 3,5 (2H, s) ; 4,2 (1H, široké s. zameniteľné w/ CF ₃ COOD) ; 5,1 (1H, s, zameniteľné s / CF ₃ COOD) ; 6,6-7,2 (12H, m)
4-MeO	H	CO	1-Et-3-Me-pyrazol-5-yl	(CDCl ₃) : 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz) ; 2,3 (3H, s) ; 3,8 (3H, s) ; 4,45 (2H, q, J = 7,1 Hz) ; 5,6 (1H, broad s) ; 6,4 (1H, s) ; 6,9-7,05 (4H, m) ; 7,1 (2H, m) ; 7,4-7,5 (2H, d, J = 8,8 Hz) ; 7,6 (1H, broad s)
H	H	CO	3-tBu-4-OH-Ph-CH ₂	(CDCl ₃) : 1,3 (9H, s) ; 3,5 (2H, s) ; 5,1 (1H, s) ; 5,5 (1H, broad s) ; 6,6 (1H, d, J = 8.0 Hz) ; 6,8-7,0 (3H, m) ; 7,1-7,3 (9H, m)
4-MeO	H	SO ₂	3-pyridyl	(DMSO-d ₆) : 3,6 (3H, s) ; 6,7-6,9 (6H, m) ; 6,9-7,0 (2H, m) ; 7,5 (1H, m) ; 8,05 (1H, m) ; 8,7 (3H, m) ; 9,9 (1H, s)
4-MeO	H	CO	1-oxid -3-pyridyl	(DMSO-d ₆) : 4.0 (3H, s) ; 7,0-7,4 (6H, m) ; 7,7-8,2 (5H, m) ; 8,6 (1H, d, J = 6,4 Hz) ; 8,9 (1H, s) ; 10,5 (1H, s)

4-MeO	H	CO	3-NO ₂ -Ph	(DMSO-d ₆) : 3,9 (3H, s) ; 7,0-7,35 (6H, m) ; 7,7-7,8 (2H, d, J = 8.9 Hz) ; 8,0 (2H, m) ; 8,6 (2H, m) ; 8,9 (1H, s) ; 10,6 (1H, s)
4-MeS	H	CO	Ph	(DMSO-d ₆) : 2,5 (3H, s) ; 7,0-7,15 (4H, m) ; 7,2-7,3 (2H, m) ; 7,5-7,75 (5H, m) ; 7,9-8,0 (2H, m) ; 8,2 (1H, s) ; 10,1 (1H, s)
H	H	SO ₂	2-tienyl	(CDCl ₃) : 6,8-7,3 (12H, m) ; 7.4-7.55 (2H, m) LC-MS : ES+ : 330,88 (M+1) ES- : 328.86 (M-1)
H	H	SO ₂	3-F-Ph	LC-MS : ES+ : 342,84 (M+1) ES- : 340,86 (M-1)
H	H	SO ₂	4-CN-Ph	LC-MS : ES+ : 349,83 (M+1) ES- : 347,87 (M-1)
H	H	SO ₂	Ph-CH = CH-	(CDCl ₃) : 6.7 (1H, d, J = 15,5 Hz) ; 6,8-7,1 (8H, m) ; 7,15-7,35 (8H, m) ; 7,6 (1H, broad s) LC-MS : ES+ : 350,89 (M+1) ES- : 348,89 (M-1)
H	H	SO ₂	4-Ac-NH-Ph	LC-MS : ES+ : 382.19 (M+1)
H	H	SO ₂	3-Cl-4-Ac-NH-Ph	(CDCl ₃) : 2,45 (3H, s) ; 7,1-7,35 (8H, m) ; 7,4-7,6 (3H, m) ; 7,85 (1H, m) ; 7,9 (1H, m) ; 8,1 (2H, 2 broad s) LC-MS : ES- : 413,83 (M-1)

H	H	SO ₂	4-NO ₂ -Ph	LC-MS : ES ⁺ : 369,77 (M+1) ES ⁻ : 367,88 (M-1)
4-MeO	H	SO ₂	4-MeO-Ph	LC-MS : ES ⁺ : 384,89 (M+1) ES ⁻ : 382,85 (M-1)
4-MeO	H	CO	2-furyl	LC-MS : ES ⁺ : 309,15 (M+1)
4-MeO	H	CO		LC-MS : ES ⁺ : 435,39 (M+1)
4-MeO	H	CO		LC-MS : ES ⁺ : 455,35 (M+1) ES ⁻ : 453,35 (M-1)
4-MeO	H	CO	3-CF ₃ -Ph	LC-MS : ES ⁺ : 387,19 (M+1) ES ⁻ : 385,21 (M-1)
4-MeO	H	CO	2-NO ₂ -Ph-CH=CH-	LC-MS : ES ⁺ : 390,18 (M+1) ES ⁻ : 388,23 (M-1)
4-MeO	H	CO	2-(4-MeOPhO)-5-NO ₂ Ph	LC-MS : ES ⁺ : 486,23 (M+1) ES ⁻ : 484,25 (M-1)
4-MeO	H	CO	3,5-di-tBu-4-OH-Ph-	LC-MS : ES ⁺ : 447,37 (M+1) ES ⁻ : 445,36 (M-1)
4-MeO	H	CO	7-MeO-coumar-3-yl	LC-MS : ES ⁺ : 417,24 (M+1)
4-MeO	H	CO	5-Hex-2-tienyl	LC-MS : ES ⁺ : 409,27 (M+1)
4-MeO	H	CO	2,5-diCl-pyrid-3-yl	(acetón-d ₆) : 3,6 (3H, s) ; 6,6-7,0 (7H, m) ; 7,4 (2H, m) ; 8,0 (1H, s) ; 8,4 (1H, s) ; 9,4 (1H, broad s)
4-MeO	H	SO ₂	8-chinoly1	(acetón-d ₆) : 3,55 (3H, s) ; 6,4-6,9 (9H, m) ; 7,5- 7,7 (2H, m) ; 8,0-8,15 (2H, m) ; 8,4 (1H, m) ; 8,6 (1H, s) ; 9,0 (1H, broad s)

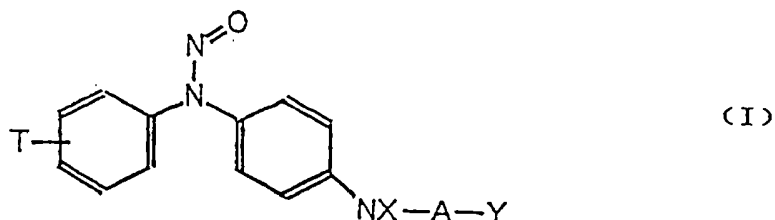
4-MeO	H	CO	2-(4-Cl-PhO)-pyrid-3-yl	(acetone -d6) : 3,6 (3H, s) ; 6,7 (2H, m) ; 6,8 (2H, m) ; 6,9 (3H, m) ; 7,1-7,3 (3H, m) ; 7,35 (2H, m) ; 7,45 (2H, m) ; 8,05 (1H, m) ; 8,3 (1H, m) ; 9,4 (1H, broad s)
4-MeO	H	CO	2-Cl-6-CF3-pyrimid-5-yl	(acetone -d6) : 3,6 (3H, s) ; 6.6-7,0 (7H, m) ; 7,3-7,45 (2H, m) ; 9.1 (1H, s) ; 9,45 (1H, broad s)
4-MeO	H	CO	3.5-di-tBu-4-OH-Ph-CH2	(DMSO-d6) : 1,4 (18H, s) ; 3,7 (3H, s) ; 4,15 (2H, d, J = 5,7 Hz) ; 5,8 (2H, s) ; 6,8 (1H, s) ; 6,9 (4H, m) ; 7.0- 7.15 (6H, m) ; 7,8 (1H, broad s) ; 8,4 (1H, t)
4-MeO	H	CO	4-diMe-Ph	(acetone -d6) : 3,15 (6H, s) ; 3,9 (3H, s) ; 6,8-7,3 (8H, m) ; 7,8 (2H, d, J = 8,8 Hz) ; 8,1 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Priemyselná využiteľnosť

Derivát nitrosodifenylamínu pre výrobu liečiva pre ošetrovanie chorôb, ktoré súvisia s oxidačnými stresovými stavmi a s chýbajúcou dostupnosťou endoteliálneho monoxidu dusíku.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát nitrosdifenylamínu obecného vzorca I

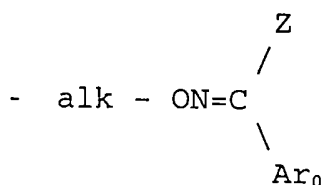


kde znamená

- X atóm vodíka, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu alebo skupinu -A-Y,
- A skupinu -CO-, -S₂-, -CO-NR_a-, v ktorých je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny NX a R_a znamená atóm vodíka, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu, alebo A znamená skupinu -CO-NR_a-S₂, v ktorej je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny -NX a R_a má vyššie uvedený význam,
- T atóm vodíka, atóm halogénu, nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu, prípadne prerušenú atómom kyslíka a/lebo atómom síry a prípadne halogénovanú, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,
- Y akúkoľvek organickú skupinu keď A znamená -CO- a obecnú skupinu zo súboru zahŕňajúceho
- nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu prípadne prerušenú atómom kyslíka a/lebo síry, skupinu obecného vzorca -(O)_m-(alk')_n-Rcy, kde znamená m číslo 0 alebo 1; pokiaľ znamená m číslo 0, potom znamená n číslo 0 a pokiaľ znamená m číslo 1, znamená n číslo 0 alebo 1; alk' neznamená nič alebo znamená nasýtený alifatický

uhľovodíkový reťazec; a Rcy znamená (i) buď nasýtenú, nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; (ii) nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú hétérocyclickú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; a keď A znamená skupinu CO-NRa, potom znamená m nulu;

- skupinu obecného vzorca



kde znamená alk a Z na sebe nezávisle nasýtený alebo nenasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec, Z môže tiež znamenať atóm vodíka a Ar₀ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; alebo znamená Ar₀ nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú hétérocyclickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R;

- skupinu -alk'-W-Cy, kde alk' má rovnaký význam ako vyššie definovaný alk, môže však byť tiež substituovaný jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami G, W skupinu zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, atóm síry, skupinu -NH-S₂-, -NH-CO-, -CO-NH-, -CO- a -S₂- a Cy znamená nasýtenú alebo nenasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami G, alebo Cy znamená

nasýtenú alebo nenasýtenú a/lebo aromatickú karbocyklickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; alebo Cy znamená nasýtenú, nenasýtenú a/lebo aromatickú héterocyklickú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami oxo alebo nižšie definovanými skupinami R; pričom keď alk' a Cy obidva neznamenaajú nesubstituovanú nasýtenú alebo nenasýtenú uhľovodíkovú alifatickú skupinu, W nemusí znamenať nič, pričom Cy môže znamenať nižšie definovanú skupinu R; a ďalej znamená

- skupinu $-(\text{alk-NH-CO})_q-\text{Ar}_0$, kde alk a Ar_0 majú vyššie uvedený význam a q znamená číslo 1 až 5,

G atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu hydroxylovú, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, skupinu arylovú, ktorá je prípadne halogénovaná a/lebo prípadne substituovaná alkylovu skupinou, alkylovú skupinu, ktorá je prípadne prerušená atómom kyslíka a/lebo atómom síry a prípadne je halogénovaná,

R atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, dialkylaminoalkoxykupinu, dialkylaminoalkyltioskupinu, skupinu arylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, alkylovú skupinu prípadne prerušenú atómom kyslíka a/lebo atómom síry a prípadne halogénovú, skupinu hydroxylovú, alkyltioskupinu substituovanú arylsulfonylovu skupinou, kde arylový podiel je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, aryloxykupinu, kde arylový podiel je prípadne substituovaný jednou lebo niekoľkými skupinami G,

aryltioskupinu, kde arylový podiel je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, skupinu alkylsulfonylovú, arylsulfonylovú, kde je aryl prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, skupinu alkylkarbonylovú, héteroarylovú obsahujúcu jeden alebo niekoľko héteroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovými skupinami, skupinu alkoxykarbonylovú, alkylkarbonyloxyskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, alkylendioxyskupinu, skupinu alkylenovú prípadne substituovanú oxoskupinou, skupinu arylalkylovú, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, skupinu cykloalkylalkylovú, kde je cykloalkylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo arylsulfonylaminoskupinou, kde je arylový podiel prípadne halogénovaný,

jeho stereoizoméry, jeho adičné soli s kyselinami alebo so zásadami a jeho hydrátmi a solvátmi.

2. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 obecného vzorca I, kde znamená X atóm vdíka, alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka alebo skupinu A-Y, kde A a Y a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

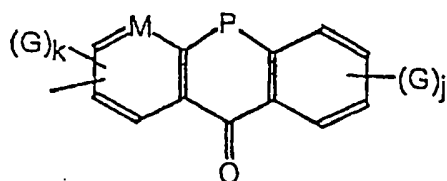
3. Derivát nitrosdifenylamínu podľa nároku 1 a 2 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu CO, S₂, -CO-NRa, kde znamená Ra atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka alebo znamená -CO-NRa-S₂, kde je karbonylová skupina viazaná na atóm dusíka skupiny -NX, kde znamená Ra atóm vodíka alebo

alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 a 2 uvedený význam.

4. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 až 3 obecného vzorca I, kde znamená T atóm vodíka, prípadne halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka lebo prípadne halogénovanú tioalkoxy skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka a ostatné symboly majú v nároku 1 až 3 uvedený význam.

5. Derivát nitrosdifenylamínu podľa nároku 1 až 4 obecného vzorca I, kde znamená Y

- alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka;
- alkoxyalkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka ako v alkoxy podiele tak v alkylovom podiele;
- alkoxyalkoxy skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkoxy podiele;
- kumarinylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G;
- skupinu obecného vzorca



kde znamená

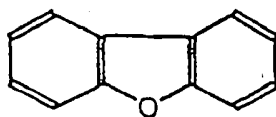
j a k na sebe nezávisle celé číslo 0 až 4,

M atóm dusíka alebo uhlíka,

P skupinu S₂ alebo atóm kyslíka,

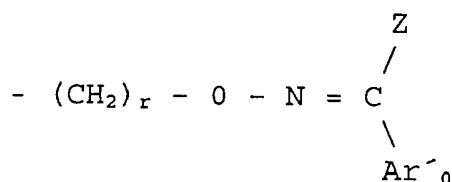
G má vyššie uvedený význam;

f) skupinu vzorca



prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

g) skupinu obecného vzorca



kde znamená

r celé číslo 0 až 6

Z' atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka,

Ar'₀ arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

h) skupinu -alks-W'-Cy', kde znamená

alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú arylovu skupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka ktorá je sama prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G,

W' atóm kyslíka alebo síry, skupinu -NH-S₂-, -NH-CO-, -CO-NH-, -CO- alebo -S₂-,

Cy' alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka substituovanú arylovu skupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka a/lebo aminoskupinou, arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, päťčlennú až šesťčlennú hétéroarylovú skupinu

obsahujúci jeden alebo niekoľko atómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, alebo nasýtenú päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G a alebo oxoskupinou,

- i) skupinu $-(alks'-NH-CO)_q$ arylovú s 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele, kde znamená $alks'$ skupinu alkylenovú s 1 až 6 atómmi uhlíka a q celé číslo 1 až 5, kde arylový podiel je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,
- j) alkenylovú skupinu s 2 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú skupinou $-NH-CO-$ alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, skupinou arylovou so 6 až 10 atómmi uhlíka, ktorá sama je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, päťčlennou až šesťčlennou hétéroarylovou skupinou obsahujúcou jeden alebo niekoľko atómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, ktorá je sama prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, a/lebo je substituovaná skupinou $-CO-NH-$ alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele,
- k) skupinu $-(alk'')_p Ar'$, kde znamená
 p celé číslo 0 až 1,
 alk'' alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka alebo alkenylenovú skupinu s 2 až 6 atómmi uhlíka,

Ar' cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómmi uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G a/lebo oxoskupinou a prípadne kondenzovanú na arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, pričom arylový podiel je sám prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G

alebo Ar' znamená

monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú hétéroarylovú skupinu obsahujúci jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, pričom sú hétéroatómy dusíka alebo síry prípadne v oxidovanej forme, pričom každý kruh monocyklickej, bicyklickej alebo tricyklickej skupiny je päťčlenný až sedemčlenný, pričom kruhy, nepriamo viazané na skupinu $-NX-A-(alk'')_p$, sú prípadne čiastočne alebo plne hydrogénované a hétéroarylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R a/lebo prípadne oxoskupinou a pričom hétéroarylovou skupinou sa rozumie mezomerné formy monocyklického, bicyklického alebo tricyklického jadra definovaného v nároku 1,

alebo Ar' znamená

päťčlennú až sedemčlennú nasýtenú alebo nenasýtenú hétérocyklickú skupinu obsahujúci jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo v nároku 1 definovanými skupinami G, atóm dusíka je prípadne substituovaný skupinou alkylkarbonylovou s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele,

arylsulfonylovou so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele alebo skupinou arylalkylovou s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele a so 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele, pričom je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, a táto héterocyklická skupina je prípadne kondenzovaná na arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, alebo Ar' znamená

arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými nižšie definovanými skupinami R, alebo p znamená iné číslo než 0, je arylová skupina prípadne substituovaná skupinou cykloalkylalkylovu s 3 až 8 atómmi uhlíka v cykloalkylovom podiele a 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, pričom cykloalkylový podiel je sám substituovaný arylsulfonylaminoskupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka, kde je arylový podiel prípadne halogénovaný.

6. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu CO a ostatné symboly majú v nároku 5 uvedený význam.

7. Derivát nitrosdifenylamínu podľa nároku 1 až 6 obecného vzorca I, kde znamená G atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, prípadne halogenovanú alkoxyskupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka,

dialkylaminoskupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, ktorá je prípadne halogénovaná a/lebo je prípadne substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 14 atómmi uhlíka, a ostatné symboly majú v nároku 1 až 6 uvedený význam.

8. Derivát nitrosdifenylamínu podľa nároku 1 až 7 obecného vzorca I, kde znamená R atóm halogénu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú arylsulfonylovou skupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, aryloxyskupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, aryltioskupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, arylsulfonylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými vyššie definovanými skupinami G, päťčlennú až sedemčlennú héteroarylovú skupinu obsahujúci jeden alebo niekoľko héteroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, poprípade substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovými skupinami s 1 až 10 atómmi uhlíka, skupinu alkoxykarbonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, dialkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atómmi uhlíka, alkyleneovú skupinu s 3 až 5 atómmi uhlíka prípadne

substituovanú oxoskupinou, skupinu arylalkylovú s 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, prípadne halogénovanú arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómmi uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, kde je cykloalkylový podiel sám substituovaný arylsulfonylaminoskupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka, kde je arylový podiel prípadne halogénovaný, G má význam uvedený v nároku 1 a ostatné symboly majú v nároku 5 až 9 uvedený význam.

9. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 8 obecného vzorca I, kde znamená G atóm halogénu, poprípade halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, poprípade halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, nitroskupinu alebo kyanoskupinu a ostatné symboly majú v nároku 5 až 8 uvedený význam.

10. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 9 obecného vzorca I, kde znamená R atóm halogénu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú arylsulfonylovou skupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, aryloxyskupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne

substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, aryltioskupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, arylsulfonylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, päťčlennú až sedemčlennú heteroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko heteroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo alkoxykarbonylovými skupinami s 1 až 10 atómmi uhlíka, skupinu alkoxykarbonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atómmi uhlíka, alkylenovú skupinu s 3 až 5 atómmi uhlíka prípadne substituovanú oxoskupinou, skupinu arylalkylovú s 6 až 10 atómmi uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, a ostatné symboly majú v nároku 5 až 9 uvedený význam.

11. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 10 obecného vzorca I, kde znamená Y skupinu zo súboru zahŕňajúceho

- alks-He-Cy', kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, He atóm kyslíka alebo síry a Cy' arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, heteroarylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G alebo alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka;

- $\text{alks-NH-SO}_2\text{-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka a Cy' héteroarylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;
- $\text{alks-NH-CO-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka a Cy' alkylovú skupinu s 1 až 14 atómmi uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, nasýtenú héteroarylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, nasýtenú héterocyklickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/alebo oxoskupinou alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka prípadne substituovanú aminoskupinou a/lebo arylovou skupinou s 6 až 10 atómmi uhlíka,
- $\text{alks-CO-NH-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka a Cy' fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;
- $\text{alks-CO-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka a Cy' héteroarylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;
- $\text{alks-SO}_2\text{-Cy}'$, kde znamená alks alkylenovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka a Cy' arylovú skupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G;

G má význam uvedený v nároku 1 a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

12. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 10 obecného vzorca I, kde znamená Y skupinu $-(\text{alk}')_p\text{-Ar}'$, kde

skupina alk'' má 1 až 3 atómy uhlíka, p znamená 1 a Ar' skupinu zo súboru zahŕňajúceho

- cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómy uhlíka prípadne substituovanú oxoskupinou a prípadne kondenzovanú s fenylovou skupinou, ktorá je sama prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami G,
- päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G
- fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a/lebo cykloalkylalkylovými skupinami s 3 až 8 atómy uhlíka v cykloalkylovom podiele s 1 až 6 atómy uhlíka v alkylovom podiele, pričom cykloalkylový podiel sám je substituovaný arylsulfonylaminoskupinou s 6 až 10 atómy uhlíka, kde je arylový podiel prípadne halogénovaný,
- päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu obsahujúcu jeden alebo dva hétéroatómy zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, kondenzovanú s fenylovou skupinou, pričom je táto skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami G, G má význam uvedený v nároku 1 a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

13. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 10 obecného vzorca I, kde znamená Y skupinu Ar' volenú zo súboru zahŕňajúceho

- cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómy uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami G, kondenzovanú s fenylovou skupinou, ktorá je sama prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami G,
- fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom je skupina R volená zo

- súboru zahŕňajúceho alkoxyskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, alkyلكarbo-nylaminoskupinu, hydroxylovú skupinu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu, skupinu alkylsulfonylovú, päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G napríklad prípadne substituovanú pyrazolylovú skupinu alebo alkylendioxyskupinu,
- päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, pričom je skupina R volená zo súboru zahŕňajúceho tioalkoxyskupinu, prípadne substituovanú fenylsulfonylovou skupinou, v ktorej je fenylový podiel sám substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, fenyloxyskupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu, atóm halogénu, alkylsulfonylovú skupinu, nitroskupinu a prípadne halogénovanú alkoxyskupinu, päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu prípadne substituovanú alkoxykarbonylovou skupinou a/lebo jednou alebo niekoľkými skupinami G, fenyltioskupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G,
 - nasýtenú a/lebo nenasýtenú päťčlennú až sedemčlennú hétérocyclickú skupinu prípadne kondenzovanú na fenylovú skupinu, pričom je celok prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami R a/lebo oxoskupinami, pričom R je volený zo súboru zahŕňajúceho skupinu alkyلكarbonylovú, fenylalkylovú, fenylsulfonylovú, v ktorej je fenylový podiel sám prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami G, alebo alkoxyskupinu,
 - bicyklickú hétéroarylovú skupinu, v ktorej je každý monocyklus päťčlenný až sedemčlenný a monocyklus neviazaný priamo na skupinu -NX-A- je prípadne čiastočne

hydrogénovaný a skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami R a/lebo oxoskupinami, a R je volený zo súboru zahŕňajúceho nitroskupinu, skupinu alkylovú, alkylsulfonylovú a alkoxykupinu a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

14. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 5 až 10 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-\text{NR}_a-$ alebo $-\text{CO}-\text{NR}_a-\text{SO}_2-$ a Y skupinu alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, prípadne substituovanú alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 10 atómmi uhlíka, skupinu cykloalkylovú s 3 až 8 atómmi uhlíka, alebo skupinu $-(\text{alk}'')_q-\text{Ar}''$, kde znamená

q celé číslo 0 alebo 1,

alk'' skupinu alkylenovú s 1 až 8 atómmi uhlíka, alebo alkenylenovú s 2 až 6 atómmi uhlíka a

Ar'' skupinu arylovú so 6 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R,

alebo Ar'' znamená

monocyklickú, bicyklickú alebo tricyklickú hétéroarylovú skupinu obsahujúci jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, pričom hétéroatómy dusík a síra sú prípadne v oxidovanej forme a každý cyklus monocyklickej, bicyklickej alebo tricyklickej skupiny je päťčlenný až sedemčlenný a hétéroarylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R, a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

15. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 14 obecného vzorca I, kde znamená

R atóm halogénu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxy skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, nitroskupinu, skupinu alkoxykarbonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele, skupinu alkylkaronylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka v alkoxy podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, kyanoskupinu, alkyltioskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, aryloxyskupinu s 6 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej je arylový podiel prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, skupinu arylsulfonylovú so 6 až 10 atómmi uhlíka prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, a päťčlennú až sedemčlennú hétéroarylovú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko hétéroatómov zo súboru zahŕňajúceho atóm kyslíka, dusíka a síry, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, pričom sú dusík a síra prípadne v oxidovanej forme, G atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

T atóm vodíka, alkoxy skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka, alebo prípadne halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

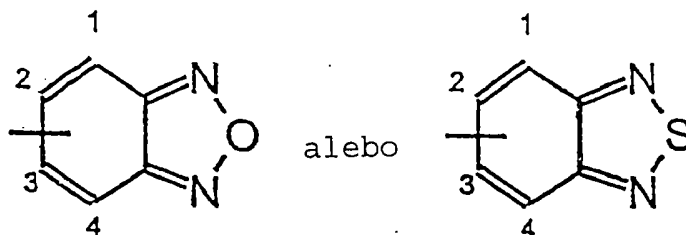
16. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 obecného vzorca I, kde znamená

A skupinu $-\text{SO}_2-$,

- Y skupinu zo súboru zahŕňajúceho
- alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,
- skupinu fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, prípadne halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxykupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka alebo fenoxyskupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,
- skupinu naftylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými dialkylaminoskupinami s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele,
- skupinu fenylalkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, kde fenylový podiel je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,
- skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka prípadne substituovanú alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atómmi uhlíka,
- skupinu cykloalkylovú s 3 až 8 atómmi uhlíka,
- skupinu fenylalkenylovú s 2 až 6 atómmi, kde fenylový podiel je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,
- päťčlennú až sedemčlennú monocyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu imidazolylovú, pyrazolylovú, tiazolylovú, tienylovú,

pyridylovú, furylovú, N-oxypyridylovú, pyrazinylovú, pyrimidínylovú a izoxazolylovú, pričom sú tieto heterocyklické skupiny prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkoxy skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, atóm halogénu, alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, fenylsulfonylovú a pyridylovú skupinu,

bicyklickú heteroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu chinolylovú, izochinolylovú, benzotienylovú a vzorca



pričom je bicyklická heteroarylová skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,

heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, pričom heteroarylovým podielom je päťčlenná až sedemčlenná monocyklická heteroarylová v nároku 1 definovaná skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,

a ostatné symboly majú v nároku 5 až 10 uvedený význam.

17. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 16 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-\text{SO}_2-$, Y skupinu chinolylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G, prípadne substituovanú pyridylovú skupinu alebo prípadne substituovanú pyrimidínylovú skupinu, a ostatné symboly majú v nároku 16 uvedený význam.

18. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 16 obecného vzorca I, kde znamená X atóm vodíka, A skupinu $-\text{SO}_2-$, Y skupinu fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho nitroskupinu, atóm halogénu, prípadne halogénovanú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, a prípadne halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ďalej znamená skupinu pyridylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, atóm halogénu a skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, T znamená atóm vodíka alebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a ostatné symboly majú v nároku 16 uvedený význam.

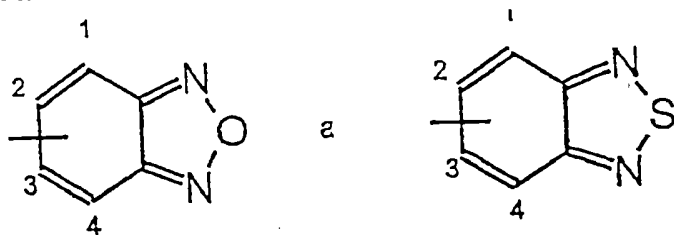
19. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 alebo 2 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-\text{CO}-\text{NR}_a-$ alebo $-\text{CO}-\text{NR}-\text{SO}_2-$, Y fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylkarbonylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, dialkylamínoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každom alkylovom podiele alebo fenoxyskupinu

prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, a ostatné symboly majú v nároku 1 alebo 2 uvedený význam.

20. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 až 10 obecného vzorca I, kde znamená X skupinu -AY a Y znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, prípadne halogénovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, skupinu alkylkarbonylovu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, skupinu alkylsulfonylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, alebo fenoxyskupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,

päťčlennú až sedemčlennú monocyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu imidazolylovú, pyrazolylovú, tiazolylovú, tienylovú, pyridylovú, furylovú, N-oxypyridylovú, pyrazinylovú, pyrimidínylovú a izoxazolylovú, pričom sú tieto hétérocyclické skupiny prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho alkoxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka, atóm halogénu, alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v každom alkylovom podiele, alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka v alkylovom podiele, fenylsulfonylovú a pyridylovú skupinu,

bicyklickú hétéroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu chinolylovú, benzotienylovú a skupinu vzorca



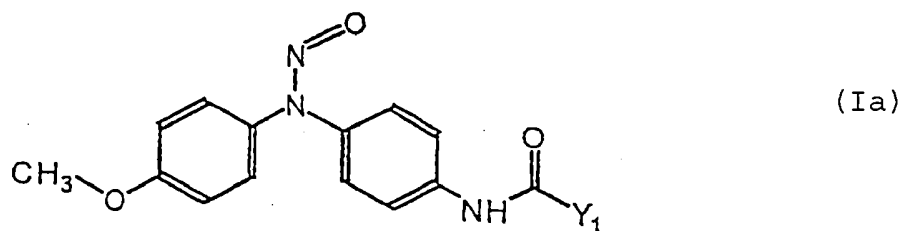
pričom je bicyklická heteroarylová skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,

a ostatné symboly majú v nároku 1 až 10 uvedený význam.

21. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 až 10 obecného vzorca I, kde znamená A skupinu $-\text{CO}-$, Y skupinu pyridylovú, fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G, alebo skupinu alkylfenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami G,

a ostatné symboly majú v nároku 1 až 10 uvedený význam.

22. Derivát nitrosodifenylamínu podľa nároku 1 obecného vzorca Ia,

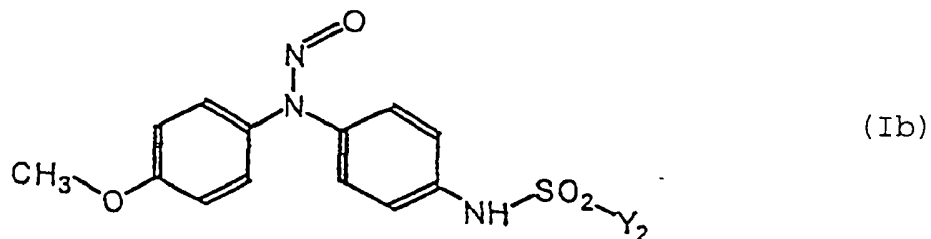


kde znamená

Y^1 skupinu pyridylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a skupinami R, skupinu pyrimidylovú, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami

a skupinami R a skupinu benzylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a skupinami R a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

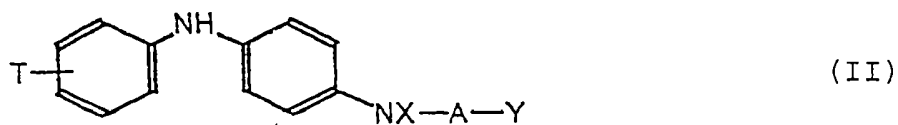
23. Derivát nitrosodifenylaminu podľa nároku 1 obecného vzorca Ib,



kde znamená

Y^2 skupinu pyridylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a skupinami R, skupinu fenylovú, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a vyššie definovanými skupinami R a skupinu $>CH=CH-Cy^0$, kde znamená Cy^0 skupinu fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami G a ostatné symboly majú v nároku 1 uvedený význam.

24. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

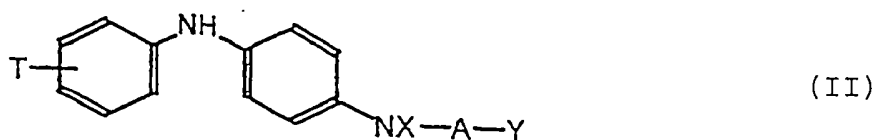
T atóm vodíka,

A skupinu $-CO-$,

X atóm vodíka,

Y skupinu zo súboru zahŕňajúceho skupinu benzylovú substituovanú na fenylovom jadre jednou alebo niekoľkými skupinami R s výnimkou aminoskupiny a nitroskupiny, alebo Y znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{Cy}^1$, kde znamená Cy^1 skupinu héteroarylovú s výnimkou skupiny 2-pyridylovej prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R, skupinu fenylovú substituovanú jednou alebo niekoľkými prípadne nitroskupinami alebo prípadne halogénovanými alkylovými skupinami, skupinu indolylovú alebo pyrazinylovú, pričom sú skupina indolylylová a pyrazinylová prípadne substituované jednou alebo niekoľkými oxoskupinami alebo v nároku 1 definovanými skupinami R.

25. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

T atóm vodíka,

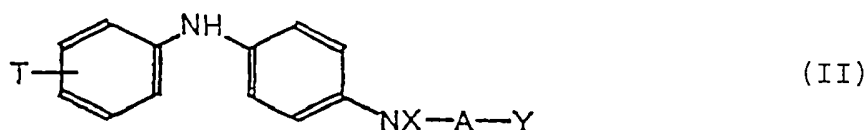
A skupinu $-\text{SO}_2-$,

X atóm vodíka,

Y skupinu zo súboru zahŕňajúceho skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cy}^0$, kde znamená Cy^0 skupinu fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, skupinu benzylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými skupinami R, skupinu héteroarylovú, s výnimkou skupiny benzopyranovej a kumarinovej, prípadne substituovanú jednou alebo

niekoľkými oxoskupinami a/lebo skupinami R, skupinu fenylovú substituovanú jednou alebo niekoľkými atómami fluóru, trifluórmetylovými skupinami, trifluórmetoxy skupinami alebo kyanoskupinami a R má v nároku 1 uvedený význam.

26. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

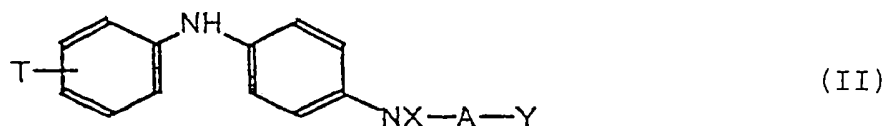
T atóm metoxyskupinu,

A skupinu -CO-,

X atóm vodíka,

Y má význam uvedený v nároku 1 s výnimkou skupín zo súboru zahŕňajúceho skupinu metylovú, etylovú, etoxyskupinu, skupinu 2-halogénetylovú, 2-merkaptóetylovú, vinylovú, 1-metylvinylovú, 3-amino-3-karboxypropylovú, morfolinylovú, fenylovú, fenoxyskupinu a benzyloxyskupinu.

27. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

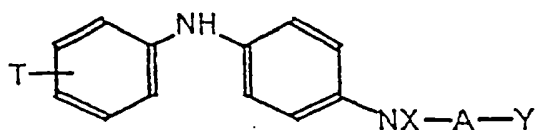
T atóm metoxyskupinu,

A skupinu $-\text{SO}_2-$,

X atóm vodíka,

Y má význam uvedený v nároku 1 s výnimkou nesubstituovanej fenylovej skupiny.

28. Zlúčenina obecného vzorca II,



(II)

kde znamená

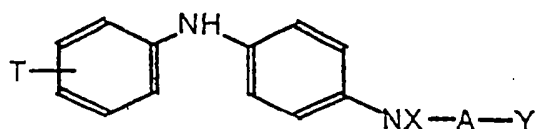
T skupinu trifluórmetylovú alebo alkyltioskupinu,

X atóm vodíka a

A a Y majú význam uvedený v nároku 1.

29. Zlúčenina podľa nároku 28 obecného vzorca II, kde znamená A skupinu CO alebo SO_2 a ostatné symboly majú v nároku 28 uvedený význam.

30. Zlúčenina obecného vzorca II,



(II)

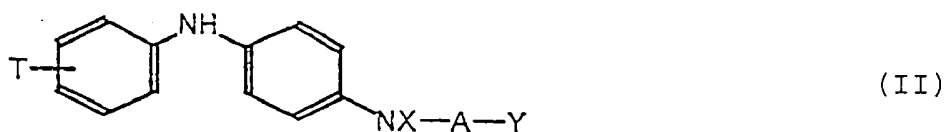
kde znamená

T metoxyskupinu,

X atóm vodíka a

Y skupinu pyridylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R a A má význam uvedený v nároku 1.

31. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

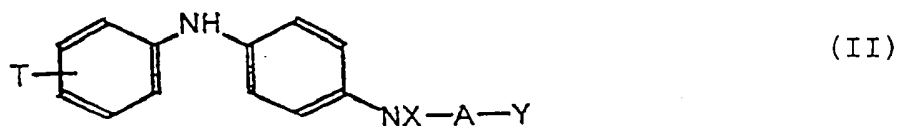
T atóm vodíka,

A skupinu -CO-,

X skupinu -AY,

Y skupinu furylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R.

32. Zlúčenina obecného vzorca II,



kde znamená

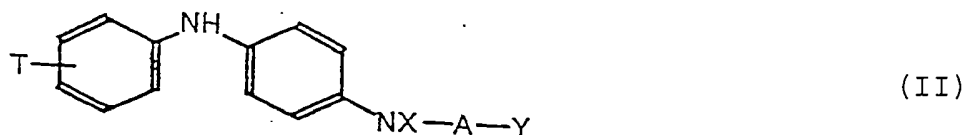
T atóm vodíka,

A skupinu -CONHSO₂-,

X atóm vodíka,

Y skupinu fenylovú prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými v nároku 1 definovanými skupinami R.

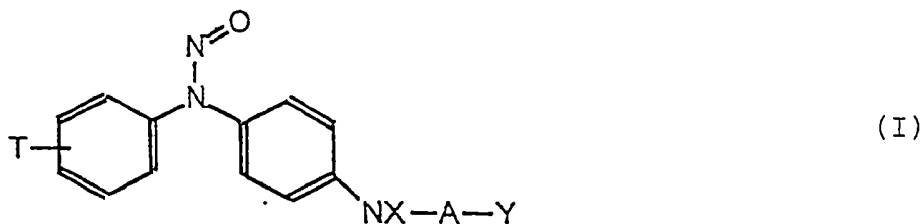
33. Zlúčenina obecného vzorca II,



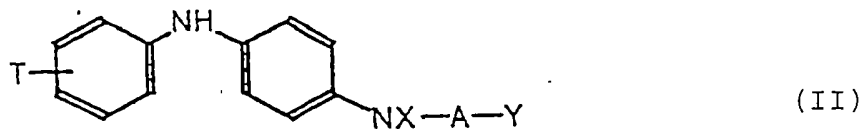
volená zo súboru zlúčenín, kde jednotlivé symboly majú nasledujúci význam

- 1) T = H, A = CO-NH-SO₂, Y = fenylyl,
- 2) T = H, X = AY, A = CO, Y = cyklopentyl,
- 3) T = H, X = AY, A = SO₂, Y = fenylyl,
- 4) T = 4-OCH₃, X = CH₃, A = CO, Y = 3-pyridyl,
- 5) T = H, A = CO, X = H, Y = 2-metoxifynylyl,
- 6) T = H, A = CO, X = H, Y = 2,4-dimetoxifynylyl,
- 7) T = H, A = CO, X = H, Y = 2-pyridyl alebo 4-pyridyl alebo 2-furylyl alebo 2,6-dimetoxi-3-pyridyl alebo 3-pyridyl-N-oxid.

34. Spôsob prípravy derivátu nitrosodifynylamínu obecného vzorca I



kde T, X, Y a A majú v nároku 1 uvedený význam, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že sa nitrozuje zlúčenina obecného
vzorca II



kde T, X, Y a A majú v nároku 1 uvedený význam, vhodným
nitrozačným činidlom.

35. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 1 až 23 a aspoň jeden
farmaceuticky prijateľný excipient.

36. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 24 až 32 a aspoň jeden
farmaceuticky prijateľný excipient.

37. Použitie derivátu nitrosodifenylamínu obecného vzorca I
podľa nároku 1 až 23 pre prípravu liečiva pre ošetrovanie
ochorení, ktoré súvisia s oxidačnými stresovými stavmi
a chýbajúcej dostupnosti endoteliálneho monoxidu dusíka.

38. Použitie derivátu nitrosodifenylamínu obecného vzorca II
podľa nároku 24 až 32 pre prípravu liečiva použiteľného ako
lapače voľných radikálov.

39. Použitie derivátu nitrosodifenylamínu obecného vzorca I podľa nároku 1 až 23 pre prípravu liečiva pre ošetrovanie nasledujúcich ochorení

- ischemia spojená s aterosklerózou (lipidová peroxidácia, vývoj, šírenie a rozrušenie aterómu plakov, aktivácia doštičiek)
- restenóza po angioplastike,
- stenóza po cievnej chirurgii,
- cukrovka
- inzulínová rezistencia,
- retinálne a obličkové mikrovaskulárne komplikácie cukrovky,
- kardiovaskulárne riziko cukrovky doposiaľ nevysvetlené bežnými faktormi,
- mužská erekčná dysfunkcia,
- mozgová hypoxia,
- chronické odhojovanie po transplantácii orgánov,
- artikulárna patológia.