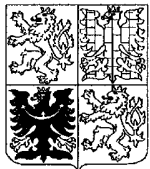


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97108369**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**  
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/02353**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/52906**

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 4030**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

|               |               |
|---------------|---------------|
| C 07 C 205/45 | C 07 C 235/38 |
| C 07 C 255/56 | C 07 D 209/48 |
| C 07 C 233/33 | C 07 D 333/70 |
| C 07 C 233/76 | C 07 D 333/20 |
| C 07 C 225/22 | C 07 D 211/76 |
| C 07 C 235/56 | A 61 K 31/12  |
| C 07 C 233/61 | A 61 K 31/16  |
| C 07 C 235/24 | A 61 P 3/10   |
| C 07 C 237/22 | A 61 P 27/12  |
| C 07 C 311/21 | A 61 P 25/02  |
| C 07 C 311/60 | A 61 P 9/00   |
| C 07 C 323/22 | A 61 P 27/02  |
| C 07 C 317/24 | A 61 P 13/12  |

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Lardy Claude, Lyon, FR;  
Barbantou Jacques, Brignais, FR;  
Dumas Hervé, Vaulx Milieu, FR;  
Collonges François, Beynost, FR;  
Durbin Philipp, Villeurbanne, FR;

(74) Zástupce:

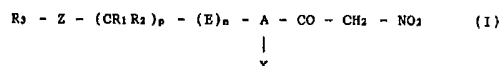
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,  
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát nitromethylketonu, způsob jeho  
přípravy a farmaceutický prostředek, který ho  
obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát nitromethylketonu obecného vzorce I a jeho adiční soli s farmaceuticky přijatelnými zásadami, je vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků k inhibici aldózreduktázy a určených zvláště k ošetřování diabetických komplikací, jako jsou oční zákal, retinopatie, neuropatie, nefropatie a vaskulární onemocnění. Dále je popsán způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek s jeho obsahem.



O1-2361-99

Derivát nitromethylketonu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

#### Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů nitromethylketonu, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahuje a jsou vhodné pro ošetřování nebo pro prevenci komplikací při diabetes.

#### Dosavadní stav techniky

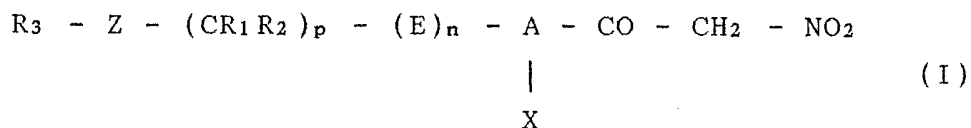
Diabetes je charakteristická vysokou koncentrací glukózy v krvi. Tato glukóza se normálně metabolizuje působením enzymu hexokináza v průběhu prvního stupně glykolýzy vedoucí k odbourání na pyruvát. Jestliže je koncentrace glukózy příliš vysoká, stane se hexokináza nasycenou a pro metabolismus glukózy se začne uplatňovat druhá cesta: je to polyolová cesta, která zahrnuje postupně dva enzymy: aldozreduktázu, která převádí glukózu<sup>u</sup> na sorbitol a sorbitoldehydrogenáz<sup>u</sup>u, která převádí sorbitol na fruktózu. V případě diabetes nadbytek glukózy urychluje vytváření sorbitolu, který má sklon k akumulaci. To vede k závažným metabolickým poruchám, jako je například vzrůst osmotického tlaku, který může vést i degeneraci tkání. Aldózreduktázové inhibitory jsou proto užitečné pro ošetřování nebo pro prevenci určitých komplikací navozených diabetes.

V literatuře jsou popsány četné produkty, jako jsou inhibitory aldó<sup>2</sup>reduktázy, které jsou účinné in vitro a in vivo.

Jsou to hlavně deriváty hydantoinů, sukcinimidů a kyselin octových a nejnověji deriváty sulfonylnitromethanů.

# Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou deriváty nitromethylketonu, jejich adiční soli s fyziologicky přijatelnými zásadami, které odpovídají obecnému vzorci I



kde znamená

- A arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, nebo popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku,
- X atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkoxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupinu,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku, trifluormethylovou, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> spolu vytvářejí alkylenový řetězec -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, kde znamená 2, 3 nebo 4,
- p 0, 1, 2, 3, 4 a 5,
- Z vazbu, dvouvalentní skupinu -CO-NH-, přičemž je karbonylová skupina vázána na R<sub>3</sub>, dvouvalentní skupinu -SO<sub>2</sub>-NH-, přičemž je sulfonylová skupina vázána na R<sub>3</sub>, skupinu alkenylenovou se 2 až 7 atomy uhlíku, atom síry, sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu,

R<sub>3</sub> atom vodíku, atom halogenu, skupinu trialkylsilylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu arylovou se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, nebo R<sub>3</sub> znamená skupinu indanylovou, 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yllovou, 1,3-benzodioxolylovou, 2-oxopiperidinylovou nebo 2-[(4-nitromethylkarbonyl-3-chlorfenyl)aminokarbonyl]-1-(fenyl)ethylovou,

Y atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, karboxyskupinu, skupinu karbamoylovou, alkylkarbamoylovou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylkarbamoylovou s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormethoxykupinu, skupinu cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku, sulfoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinu alkylsulfinylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylkar-

bonylovou se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylthiokarbonylovou se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku,

E dvouvaznou skupinu ze souboru zahrnujícího

- i) skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4$ , kde znamená  $\text{R}_4$  skupinu  $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_5$ , kde znamená  $q$  0 nebo 1 a  $\text{R}_5$  atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku nebo  $\text{R}_3$  a  $\text{R}_5$  vytvářejí vazbu,
- ii) skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ , přičemž je sulfonylová skupina vázána na  $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p-$  a  $\text{R}_4$  má shora uvedený význam,
- iii) skupinu  $-\text{NR}_4-$ , kde  $\text{R}_4$  má shora uvedený význam,
- iv) skupinu  $-\text{CH}=\text{N}-$ , přičemž je atom dusíku vázán na skupinu A
- v) atom kyslíku a

n 0 nebo 1,

za podmínky, že  $-\text{A}(\text{X})-(\text{E})_n-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p-\text{Z}-\text{R}_3$  neznámá skupinu halogenfenylovou, metylfenylovou, dichlorfenylovou, dimethylfenylovou, 4-ethoxy-2-methylaminofenylovou, methyldolylovou, dimethyldolylovou, 2-hydroxyfenylovou, substituovanou skupinou X a popřípadě substituovanou 2-fluorfenylovou skupinu jak shora uvedeno a za podmínky, že v případě, kdy A znamená pyridylovou skupinu, X methylovou skupinu a  $n$  1, neznámá E skupinu  $-\text{NR}_4-$ .

Tyto sloučeniny jsou inhibitory enzymu aldózreduktáza a mohou se používat při ošetřování nebo prevenci komplikací diabetes: neurologických, periferních a autonomních komplikací,

ledvinových komplikací a očních komplikací, jako jsou oční zákal a retinopathie.

Fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou soli vytvářené s kovy (jako je například sodík, draslík, vápník, hořčík, hliník) nebo se zásadami, jako jsou hydroxid amonný, substituované aminy (například diethylamin, triethylamin, piperidin, piperazin a morfolin) nebo se zásaditými aminokyselinami (jako je lysin a arginin) nebo s osaminy (jako je meglumin) nebo s aminoalkoholy (jako je 3-aminobutanol, 2-aminoethanol).

Výrazem "aryl" se zde vždy míní aromatická monocyklická nebo bicyklická skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je například skupina fenylová nebo naftylová.

Výrazem "heterocykl" se zde vždy míní monocyklická nebo bicyklická skupina aromatického nebo jiného charakteru, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku, jako je například skupina aziridinylová, oxiranylová, oxazolylová, furylová, tetrahydrofuracylová, thienylová, imidazolylová, pyridylová, pyrazinylová, benzothienylová, benzopyranylová, benzofurylová, benzothiazolylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, piperidinylová, chinolylová, tetrahydrochinolylová, tetrazolylová, ftalazinylová, purinylová, indolylová, chromenylová, chromanylová, isochromanylová a pyrrolylová.

Výrazem "cykloalkyl" se zde vždy míní nasycená uhlovodíková skupina se 3 až 12 atomy uhlíku, s výhodou se 3 až 8 atomy uhlíku, jako je například skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová, cykloundecylová a cyclododecylová skupina.

Výrazem "hal" se zde vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výrazem "alkyl" se zde vždy míní uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, jako je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.-butylová, isobutylová, pentylová, hexylová a heptylová skupina.

Výrazem "alkoxy" se zde vždy míní alkylová skupina vázaná prostřednictvím atomu kyslíku, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, isopropylloxyskupina, butoxyskupina a hexylloxyskupina.

Výrazem "aryloxy" se zde vždy míní arylová skupina, shora definovaná, vázaná prostřednictvím atomu kyslíku, jako je například fenoxyskupina a naftylloxyskupina.

Výrazem "alkylen" se zde vždy míní dvou vazná uhlovodíková skupina, mající jednu nebo několik ethylenových vazeb, jako je například skupina  $-CH=CH-CH_2-$  nebo  $-CH=CH-CH=CH-$ .

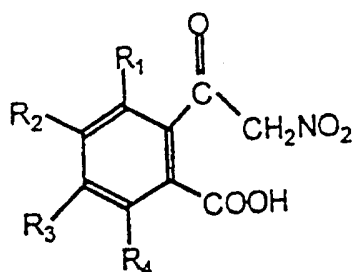
Výrazem "karbamoyl" se zde vždy míní monovalentní skupina vzorce  $-CO-NH_2$ . Výrazem "alkylkarbamoyl s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se zde vždy míní karbamoylová skupina substituovaná na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a výrazem "dialkylkarbamoyl s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu" se zde vždy míní karbamoylová skupina substituovaná na atomu dusíku dvěma alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku.

Výrazem "alkoxykarbonyl s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se zde vždy míní skupina vzorce  $R-O-CO-$ , kde znamená R alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku.

Výrazem "alkylamino s 1 až 7 atomy uhlíku" se zde vždy míní aminoskupina stitovaná na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a výrazem "dialkylamino s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu" se zde vždy míní dialkylaminoskupina substituovaná na atomu dusíku dvěma alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku.

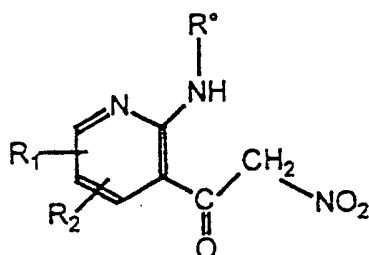
Výrazem "alkylthio", "alkylsulfinyl" a "alkylsulfonyl" se zde vždy míní alkylová skupina vázaná na atom síry, který je popřípadě monooxidovaný nebo dioxidovaný, jako je například methylthioskupina, methylsulfinylová nebo methylsulfonylová skupina.

Sloučeniny shora uvedeného typu jsou známy. Například německý patentový spis číslo DE 2 415350 popisuje antialergicky působící sloučeniny vzorce

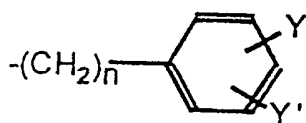


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, alkylovou skupinu, alkoxy skupinu, skupinu aryllovou, arylalkylovou, nebo heterocyklickou skupinu nebo vždy dva a dva karbocyklickou nebo heterocyklickou skupinu.

V německém patentovém spisu číslo DE 2 741011 se popisují antihistaminicko antialergicky působící sloučeniny vzorce



kde znamená  $R^o$  atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



Deriváty nitromethylketonu vázané na polysubstituované naftyridiny a chinolony jsou popsány v evropském patentovém spise číslo EP 574231 jakožto antibioticky účinné látky.

Jiné deriváty nitromethylketonu jsou popsány v literatuře jako například syntezní meziprodukty, avšak známý stav techniky neuvádí vůbec možné terapeutické využití těchto sloučenin (příkladně se uvádí: J. Seter, Israel J. Chem. 4, str. 7 až 22, 1966 nebo Baker D.C. a Putt S.R., Synthesis str. 678 až 679, 1978 nebo Field G.F. a Zally W.J. Synthesis, str. 295 až 296, 1979 nebo Hamada Yasumasa a kol., Chem. Pharm. Bull. 29, str. 259 až 261, 1981).

Známé deriváty nitromethylketonu neodpovídají obecnému vzorci I jako sloučeniny podle vynálezu; nadto v případě žádných známých sloučenin se neuvádí jakékoliv inhibiční působení na aldózreduktázu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

- A fenylovou skupinu, n a p O, Z vazbu a  $R_3$  atom vodíku, nebo A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu  $-CO-NR_4-$  a zvláště sloučeniny, kde znamená p 1,  $R_1$  a  $R_2$  atom vodíku a Z vaz-

bu, nebo

A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, nebo

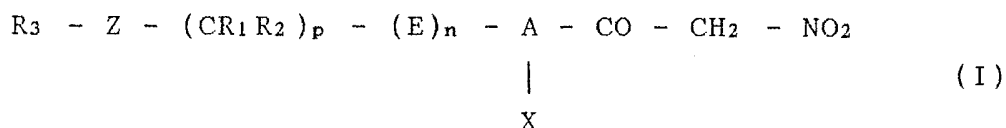
A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu -CO-NR<sub>4</sub>-, p O a Z skupinu -SO<sub>2</sub>-NH-, nebo

A aromatickou heterocyklickou skupinu, například skupinu benzothienylovou nebo thienylovou skupinu nebo

A naftylovou skupinu nebo

n 1 a E atom kyslíku.

Jinými výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

A fenylovou, naftylovou, benzothienylovou nebo thienylovou skupinu

X atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a trifluormethoxy skupinu,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> atom vodíku, nebo R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> spolu vytvářejí alkylenový řetězec -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, kde znamená r 2, 3 nebo 4,

p 0, 1, 2 nebo 3,

Z vazbu, dvouvalentní skupinu -CO-NH-, přičemž je karbo-nylová skupina vázána na R<sub>3</sub> nebo dvouvalentní skupinu -SO<sub>2</sub>-NH-, přičemž je sulfonylová skupina vázána na R<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> atom vodíku, alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu fenylovou popřípadě substitu-

ovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, fenoxyskupinu popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, benzothienylovou nebo benzofurylovou skupinu, nebo R<sub>3</sub> znamená skupinu 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ylovou nebo 2-oxopiperidinylovou skupinu,

Y atom halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, karboxyskupinu, trifluor-methoxyskupinu nebo fenylovou skupinu,

E dvou vaznou skupinu ze souboru zahrnujícího

- i) skupinu -CO-NR<sub>4</sub>, přičemž je karbonylová skupina vázána na skupinu -(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>p</sub> kde znamená R<sub>4</sub> skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>5</sub>, kde znamená q 0 nebo 1 a R<sub>5</sub> atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu,
- ii) skupinu -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, přičemž je sulfonylová skupina vázána na -(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- a R<sub>4</sub> má shora uvedený význam,
- iii) skupinu -NR<sub>4</sub>-, kde R<sub>4</sub> má shora uvedený význam,
- iv) skupinu -CH=N-, přičemž je atom dusíku vázán na skupinu

A  
v) atom vodíku a

n 0 nebo 1,

za podmínky, že -A(X)-(E)<sub>n</sub>-(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-R<sub>3</sub> neznámá skupinu halogenfenylovou, methylfenylovou, dichlorfenylovou, dimethylfenylovou, 4-ethoxy-2-methylaminofenylovou, methylindolylovou, dimethylindolylovou, 2-hydroxyfenylovou, substituovanou skupinou X a popřípadě substituovanou 2-fluorfenylovou

skupinu, jak shora uvedeno, a za podmínky, že v případě, kdy A znamená pyridylovou skupinu, X methylovou skupinu a n 1, neznámá E skupinu -NR<sub>4</sub>-,

a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými zásadami.

Jakožto výhodné sloučeniny podle vynálezu se uvádějí:

- (1) nitromethyl-2-trifluormethoxyfenylketon;
- (2) nitromethyl-2-kyanofenylketon;
- (3) nitromethyl-2-ethylfenylketon;
- (4) nitromethyl-2-trifluormethylfenylketon;
- (5) nitromethyl-2-ethoxyfenylketon;
- (6) nitromethyl-2-isopropyloxyfenylketon;
- (7) nitromethyl-2-methyl-1-naftylketon;
- (8) nitromethyl-3-chlor-2-naftylketon;
- (9) nitromethyl-3-chlorbenzo[b]thien-2-ylketon;
- (10) nitromethyl-6-methoxy-5-trifluormethyl-1-naftylketon;
- (11) 4-methyl-N-[2-nitromethylkarbonyl-3-methylbenzo[b]-thien-5-yl]benzensulfonamid;
- (12) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid;
- (13) nitromethyl-4-amino-2-chlorfenylketon;
- (14) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzamid;
- (15) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorbenzamid;
- (16) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methylbenzamid;
- (17) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methoxybenzamid;
- (18) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-trifluormethylbenzamid;
- (19) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2,2,3,3-tetramethylcyclopropankarboxamid;
- (20) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]hexanamid;
- (21) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]cyclopentylacetamid;
- (22) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-fenylpropanamid;
- (23) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-fenylpropanamid;
- (24) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenylacetamid;
- (25) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzo[b]thienyl-2-karboxamid;
- (26) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzofuryl-2-karboxamid;
- (27) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorfenoxyacetamid;

- (28) 2-chlor-N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenyl-acetamid;
- (29) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-1-(4-chlor-fenyl)cyklopropylkarboxamid;
- (30) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-trifluor-methylfenylacetamid;
- (31) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorbenzen-sulfonamid;
- (32) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid;
- (33) nitromethyl-4-[N,N-di(phenylmethyl)amino]-2-chlorfenyl-ke-ton;
- (34) N-[2-chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid;
- (35) N-[2-chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenyl-acetamid;
- (36) N-[4-chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid;
- (37) N-[4-chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenyl-acetamid;
- (38) N-[4-chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid;
- (39) 2-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenylaminokarbonyl-methylaminokarbonyl]benzoová kyselina;
- (40) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ylacetamid;
- (41) 1-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-fenylsul-fonylmočovina;
- (42) nitromethyl-3-methyl-2-thienylketon;
- (43) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methyl-fenylacetamid;
- (44) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-oxopiperidin;
- (45) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenyl-1-(4-chlorfenyl)cyklpentankarboxamid;
- (46) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]indan-2-ylacetamid;
- (47) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorfenyl-acetamid;
- (48) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-chlorfenyl-acetamid;

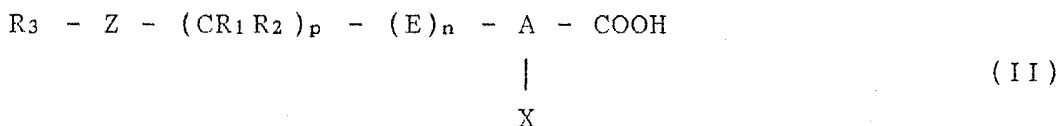
- (49) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3,4-dichlorfenyl-acetamid;
- (50) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methylfenyl-acetamid;
- (51) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-methylfenyl-acetamid;
- (52) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3,4-dimethylfenyl-acetamid;
- (53) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-trifluormethyl-fenylacetamid;
- (54) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methoxyfenyl-acetamid;
- (55) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-nitrofenyl-acetamid;
- (56) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-fluor-4-brom-fenylacetamid;
- (57) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-fluorfenyl-acetamid;
- (58) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-fenyl-2-propen-amid;
- (59) N-[3-methyl-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenyl-acetamid;
- (60) N-[2-brom-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenyl-acetamid;
- (61) nitromethyl-2-chlor-4-methoxyfenylketon;
- (62) nitromethyl-2-isopropylfenylketon;
- (63) N-[4-chlor-2-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenyl-acetamid;
- (64) nitromethyl-2-chlor-4-fenylthiofenylketon;
- (65) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenylaminokarbonyl]-3-fenylbutanamid;
- (66) nitromethyl-2-chlor-4-fenylsulfinylfenylketon;
- (67) nitromethyl-4-chlor-2-trifluormethoxyfenylketon;
- (68) N-[2-(3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenylethyl)]-2-methyl-benzensulfonamid;

- (69) N-[3-brom-4-nitromethylkarbonylphenyl]-2-methylphenylacetamid;  
 (70) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylphenyl]-N-isopropylbenzen-sulfonamid.

Součenniny podle vynálezu se připravují například způsobem A nebo B.

A.

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I spočívá podle vynálezu například v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II

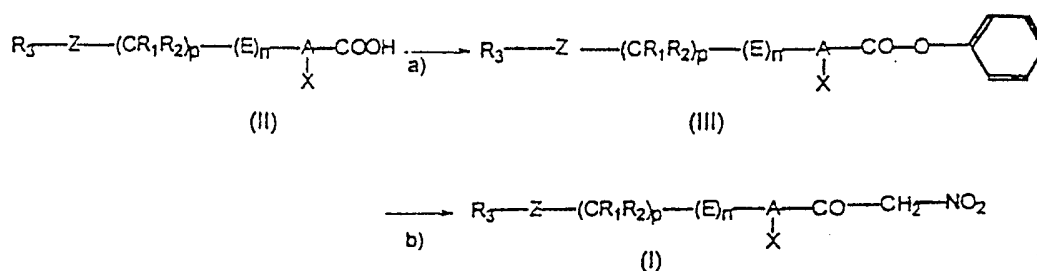


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $E$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $A$  a  $X$  mají shora uvedený význam, se směsí nitromethanu a dialkylkyanofosfonátu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, v přítomnosti zásady v rozpouštědle, které je inertní k reagujícím složkám, s výhodou v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformaid nebo tetrahydrofuran. S výhodou je molární poměr karboxylové kyseliny obecného vzorce II k nitromethanu 0,6/1 až 2/1, především 0,8/1 až 1,2/1. Jakožto zásady se s výhodou používá aminu, alkylithia, hydridu, uhličitanu, hydroxidu nebo alkoholátu alkaličkého kovu a zvláště triethylaminu, pyridinu, butyllithia, hydridu sodného, uhličitanu, hydroxidu nebo terc.-butoxidu draselného v poměru karboxylové kyseliny obecného vzorce II k zásadě 0,2/1 až 0,5/1, nebo výhodněji 0,4/1.

Reakční teplota je obecně  $-78^\circ\text{C}$  až teplota zpětného toku rozpouštědla a s výhodou  $-5$  až  $80^\circ\text{C}$ . Obecně reakce trvá 2 až 72 hodin, s výhodou 2 až 18 hodin.

B.

Sloučenina obecného vzorce I se také může připravovat z karboxylové kyseliny obecného vzorce II jejím převedením nejprve na fenylester obecného vzorce III, jak je zřejmé ze schéma



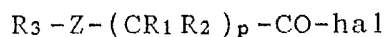
a) Fenylestery obecného vzorce III se mohou připravovat postupnou nebo současnou reakcí thionylchloridu nebo fosforylchloridu a fenolu v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je k reakčním složkám inertní. Pokud se používá rozpouštědla, používá se s výhodou aprotického rozpouštědla, jako je dichlormethan, benzen nebo toluen. V prvním stupni je molární poměr thionylchloridu nebo fosforylchloridu ke karboxylové kyselině obecného vzorce II s výhodou 1/1 až 50/1 nebo lépe 10/1. Podobně je výhodné, aby byl molární poměr karboxylové kyseliny obecného vzorce II k fenolu 1/0,9 až 1/1,2 nebo lépe 1/1,05. Reakční teplota je s výhodou  $-78^\circ\text{C}$  až teplota zpětného toku rozpouštědla a zvláště  $-0^\circ\text{C}$  až teplota zpětného toku rozpouštědla. Obecně reakce trvá 1 až 48 hodin, s výhodou 1 až 8 hodin.

b) Fenylestery obecného vzorce III, takto připravené, se nechávají reagovat s nitromethanem v přítomnosti zásady při teplotě  $20^\circ\text{C}$  až teplotě varu použitého rozpouštědla a s výhodou při teplotě  $20$  až  $40^\circ\text{C}$ . Obecně reakce trvá 1 až 72 hodin, s výhodou 2 až 48 hodin. Pro první stupeň je molární poměr sloučeniny obecného vzorce III k nitromethanu 1/1 až 1/5, s výhodou 1/3. Jakožto vhodné zásady se používá například hydroxidu, uhličitanu nebo hydridu alkalického kovu, alkyllithia,

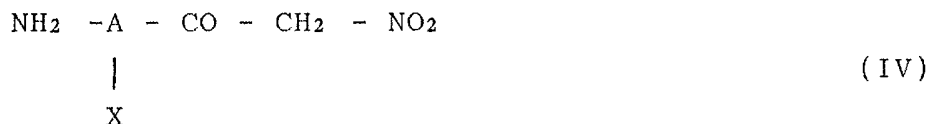
aminu nebo alkoholátu alkalického kovu. Zásadou může být například terc.-butoxid draselný, hydroxid sodný nebo draselný, uhličitán draselný, hydrid sodný, butyllithium a pyridin. Molar-  
ní poměr fenylesteru obecného vzorce III k zásadě je s výhodou 1/1 až 1/5, s výhodou 1/3.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou připravovat jinými způsoby.

V případě, kdy znamená n 1 a E skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , se sloučeniny podle vynálezu mohou připravovat tak, že se nechává reagovat halogenid kyseliny obecného vzorce



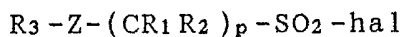
kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , Z a p mají shora uvedený význam, a hal znamená atom halogenu, s aminem obecného vzorce IV,



kde A a X mají v nároku 1 uvedený význam.

Tato reakce se provádí v přítomnosti zásady, s výhodou aminu, jako je pyridin, triethylamin nebo dimethylaminopyridin, v rozpouštědle, s výhodou v aprotickém rozpouštědle, při teplotě  $-20^\circ\text{C}$  až teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla, například při teplotě  $0$  až  $40^\circ\text{C}$ . Reakce trvá 2 až 48 hodin. Jakožto příklady vhodných rozpouštědel se uvádějí dichlormethan, tetrahydrofuran, benzen nebo toluen.

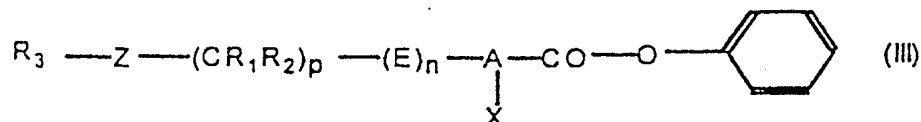
V případě, kdy znamená n 1 a E skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ , se sloučeniny podle vynálezu mohou připravovat tak, že se nechává reagovat sulfonylhalogenid obecného vzorce



kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , Z a p mají shora uvedený význam a hal znamená

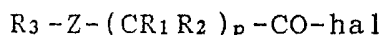
atom halogenu, s aminem obecného vzorce IV, shora definovaným. I v tomto případě se tato reakce provádí v přítomnosti zásady v rozpouštědle při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  až teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla. Výhodné pracovní podmínky jsou stejné jako pro reakci chloridu kyseliny se shora charakterizovaným aminem obecného vzorce IV.

Je také možné připravovat nejdříve benzylester obecného vzorce III

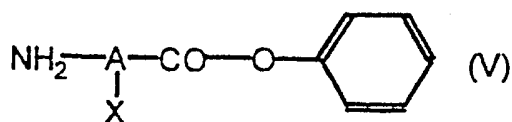


kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{E}$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $\text{A}$  a  $\text{X}$  mají shora uvedený význam, podle reakčního stupně i) až vi) a nechávat reagovat připravený benzylester obecného vzorce III s nitromethanem v přítomnosti zásady:

- i) v případě, kdy znamená  $n$  1 a  $\text{E}$  skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , se halogenid kyseliny obecného vzorce

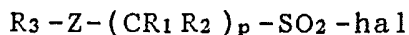


kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Z}$  a  $p$  mají shora uvedený význam a  $\text{hal}$  znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V,



kde  $\text{A}$  a  $\text{X}$  mají shora uvedený význam, nebo

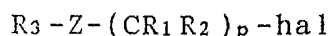
- ii) v případě, kdy znamená  $n$  1 a  $\text{E}$  skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ , se sulfonylhalogenid kyseliny obecného vzorce



kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Z}$  a  $p$  mají shora uvedený význam, a  $\text{hal}$  znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného

vzorci V, shora definovaným nebo

- iii) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-NR_4-$ , se sloučenina obecného vzorce



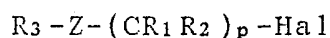
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají shora uvedený význam, a hal znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným nebo

- iv) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-CH=N-$ , se aldehyd obecného vzorce

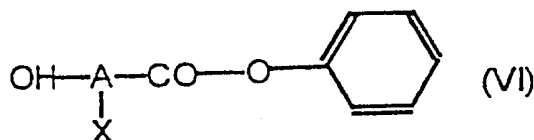


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají shora uvedený význam, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným nebo

- v) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E atom kyslíku, se sloučenina obecného vzorce



kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají shora uvedený význam a hal znamená atom halogenu, nechává reagovat s alkoholem obecného vzorce VI



kde A a X mají shora uvedený význam, nebo

- vi) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-CO-NR_4$ , se kyselina obecného vzorce



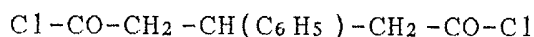
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají shora uvedený význam, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným.

Některé sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat ze sloučenin obecného vzorce I jednoduchými konverzními reakcemi.

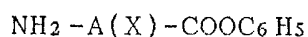
Tak se sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená  $n$  1 a E

skupinu  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $p$  1,  $R_1$  a  $R_2$  atom vodíku,  $Z$  vazbu a  $R_3$  1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yllovou skupinu, mohou připravovat z odpovídajících sloučenin (kde  $A$  a  $X$  mají stejný význam), kde znamená  $n$  1 a  $E$  skupinu  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $p$  1,  $R_1$  a  $R_2$  atom vodíku,  $Z$  vazbu a  $R_3$  2-karboxyfenylovou skupinu, působením chlorovodíkové kyseliny.

Podobně sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená  $n$  1 a  $E$  skupinu  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p$ , skupinu  $\text{CH}_2$  a  $R_3$  2-[(4-nitromethyl-karbonyl-3-chlorfenyl)aminokarbonyl]-1-(fenyl)ethylovou skupinu, se mohou připravovat reakcí dichloridu obecného vzorce



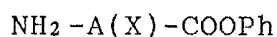
se dvěma ekvivalenty esteru obecného vzorce



v přítomnosti zásady a pak reakcí získané sloučeniny s nitromethanem v přítomnosti zásady.

Sloučeniny obecného vzorce IV se snadno připravují z obchodně dostupných sloučenin o sobě známými způsoby.

Například se sloučeniny obecného vzorce IV mohou získat z odpovídajících aminů obecného vzorce VII



tak, že se

- chrání aminoskupina chránicí skupinou například alkyلكarbo-nylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, například acetylovou skupinou,
- takto chráněný amin se nechává reagovat s alkyلكyanofosfonátem s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu a s nitromethanem s přítomností zásady a
- skupina chránicí aminoskupinu se odstraní například reakcí s hydroxidem sodným, pokud je chránicí skupinou acetylová skupina.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat enzym

aldózreduktázu a předcházet akumulaci sorbitolu se může doložit standarními laboratorními testy:

1) Studie in vitro: inhibice aldózreduktázy

Používaná aldózreduktáza se získá z krystalických čoček sameček krys Wistar modifikovaným způsobem, který popsal S. Hayman a kol. (Journal of Biological Chemistry 240, str. 877, 1965). Enzymový extrakt se zředí ve fosfátovém pufru v přítomnosti NADPH a různých koncentrací testovaných sloučenin. Reakce se iniciuje L-glyceraldehydem a reakční rychlost se měří monitorováním zanikání NADPH spektrofotometricky při 340 nm. Reakční rychlost se vypočte pro každou koncentraci sloučeniny a vyhodnocuje se koncentrace, potřebná pro 50% snížení reakční rychlosti ( $IC_{50}$ ) lineární interpolací. Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

2) Studie in vivo: snížení akumulace sorbitolu

Diabetes se navodí u sameček krys Wistar o hmotnosti 200 až 250 g intravenózním vstříknutím streptozotocinu (60 mg/kg). Podávají se jim orálně testované sloučeniny v podobě suspenze 4 hodiny, 30 hodin a 52 hodin po vstříknutí streptozotocinu. Osmnáct hodin po posledním podání se krysy omráčí a usekne se jim hlava a odstraní se sedací nervy. Po extrakci se měří koncentrace sorbitolu v nervech enzymovým způsobem, který popsal H.U. Bergmeyer (Methods of enzymatic analysis, H.U. Bergmeyer, Academic Press New York 3, str. 1323, 1974). Procentová ochrana se vypočte pro každou sloučeninu se zřetelem na diabetická zvířata, u nichž se hodnotí hladina sorbitolu v sedacích nervech ve srovnání s nediabetickými krysami.

Výsledky, získané pro některé sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

| Příklad<br>číslo | Inhibice aldózreduk-<br>tázy in vitro<br>IC <sub>50</sub> (nM) | Ochrana proti vzrůstu<br>sorbitolu po podání<br>10 mg/kg/d (%) |
|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1                | 41                                                             | 70                                                             |
| 23               | 7                                                              | 40                                                             |
| 24               | 7                                                              | 45                                                             |
| 28               | 7                                                              | 58                                                             |
| 30               | 7                                                              | 61                                                             |
| 43               | 7                                                              | 70                                                             |
| 59               | 6                                                              | 52                                                             |

Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jakožto léčiva k inhibici aldózreduktázy a zvláště jsou užitečné při ošetřování komplikací diabetes, jako jsou oční zákaly, retinopatie, neuropathie, nefropathie a určitá vaskulární onemocnění. Denní dávka sloučenin podle vynálezu je 5 až 200 mg.

Tato léčiva se mohou podávat orální cestou v podobě tablet, želatinových kapslí nebo granulí, intravenózní cestou v podobě vstřikovatelných roztoků, transdermální cestou v podobě přílnavých transdermálních prostředků nebo lokální cestou v podobě očních kapek, roztoků, krémů nebo gelů.

Pevná léčiva pro orální podání, obsahující sloučeninu podle vynálezu jako účinnou látku, se mohou připravovat doplněním sloučeniny plnidlem a popřípadě pojidlem, rozptylovacím, čínidlem, mazadlem, barvivem nebo ochucovacím čínidlem a zpracováním směsi na tablety, povlečené tablety, granule, prášky nebo kapsle.

Jakožto plnidla se příkladně uvádějí laktóza, kukuřičný škrob, sacharóza, glukóza, sorbitol, krystalická celulóza a oxid křemičitý a jakožto pojidla se příkladně uvádějí poly(vi-

nylalkohol), poly(vinylether), ethylcelulóza, methylcelulóza, akacia, tragakanthová klovatina, želatina, šelek, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, citrát vápenatý, dextrin a pektin. Jakožto příklady mazadel se uvádějí stearát hořečnatý, mastek, polyethylenglykol, oxid křemičitý a ztužené rostlinné oleje. Jakožto barviv je možno použít jakýchkoliv barviv přijatelných pro farmaceutické účely. Jakožto příklady ochucovacích činidel se uvádějí kakaový prášek, máta v rostlinné formě, ve formě aromatického prášku nebo v olejové formě, borneol a skořicový prášek. Tablety nebo granule mohou být povlečeny například cukrem nebo želatinou.

Vstřikovatelná form zahrnuje sloučeninu podle vynálezu jako účinnou látku, která se popřípadě mísí s regulátorem hodnoty pH, s pufrem, se suspenzačním činidlem, se solubilizačním činidlem, se stabilizátorem a s tonizujícím činidlem a/nebo s konzervačním činidlem a převádí se na směs k vytvoření vstřikovatelné formy pro podání intravenózní, subkutanní nebo intramuskulární cestou o sobě známými způsoby.

Popřípadě se získaná vstřikovatelná forma suší vymrazováním o sobě známými způsoby.

Jakožto příklady suspenzačních činidel se uvádějí methylcelulóza, polysorbát 80, hydroxyethylcelulóza, akacia, prášková polytragakanthová klovatina, natriumkarboxymethylcelulóza a polyethoxylovaný sorbitanmonolaurát.

Jakožto příklady solubilizačních činidel se uvádějí ricinový olej ztužený polyoxyethylenem, polysorbát 80, nikotinamid, polyethoxylovaný sorbitanmonolaurát a ethylester mastné kyseliny ricinového oleje.

Jakožto příklady stabilizátorů se uvádějí natriumsulfit, natriummetasulfit a ether, jakožto příklady konzervačních

činidel methyl-p-hydroxybenzoát, ethyl-p-hydroxybenzoát, kyselina sorbová, fenol, kresol a chlorkresol.

Jakožto objasňující, nikoliv však omezující, se uvádějí následující příkladná složení farmaceutických prostředků:

|                                                                                                                                                    |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| účinná látka                                                                                                                                       | 100 mg |
| excipienty: laktóza, pšeničný škrob, polyvidone, mastek, stearát hořečnatý;                                                                        |        |
| účinná látka                                                                                                                                       | 100 mg |
| excipienty: laktóza, polyvidone, mastek, stearát hořečnatý, polymer (celulóza nebo derivát akrylový, methakrylový nebo vinylový nebo glyceridový); |        |
| účinná látka                                                                                                                                       | 100 mg |
| excipienty: laktóza, pšeničný škrob, mastek, stearát hořečnatý;                                                                                    |        |
| účinná látka                                                                                                                                       | 200 mg |
| excipienty: mannitol, voda pro vstříkávání mastek, stearát hořečnatý;                                                                              |        |
| účinná látka                                                                                                                                       | 2 g    |
| excipienty: samovolně emulgující cetylstearylalkohol, cetylaryloktanoát, nipasol, kyselina sorbová, propylenglykol, carbapol;                      |        |
| účinná látka                                                                                                                                       | 15 mg  |
| excipienty: chlorid sodný, benzalkoniumchlorid, voda pro vstříkávání.                                                                              |        |

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta a díly jsou míněny hmotnostně, pokud není uvedeno jinak. Pro nukleární magnetická rezonanční spektra (NMR) se používají následující zkratky: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvadruplet a m - nerozdělený komplex. Chemické posuny  $\delta$  se vyjadřují v ppm, m.p. znamená teploty tání v b.p. teploty varu.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

##### Nitromethyl-2-trifluormethoxyfenylketon

##### a) Fenyl-2-(trifluormethoxyfenyl)benzoát

Směs 10 g (48,5 mmol) 2-(trifluormethoxy)benzoové kyseliny, 50 ml thionylchloridu a kapky dimethylformamidu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodin. Po ochlazení a zkoncentrování reakční směsi ve vakuu se získá zbytek, který se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 100 °C v přítomnosti 4,75 g (50 mmol) fenolu. Po ochlazení se reakční prostředí vyjme do dichlormethanu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Destilací se získá 11 g bezbarvé kapaliny (výtěžek je 80 % teorie).

Teplota varu je 100 až 110 °C (za tlaku 133,3 Pa).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,15-7,4 (7H, m), 7,55 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J=7,8 Hz a 1,8 Hz)

##### b) Nitromethyl-2-trifluormethoxyfenylketon

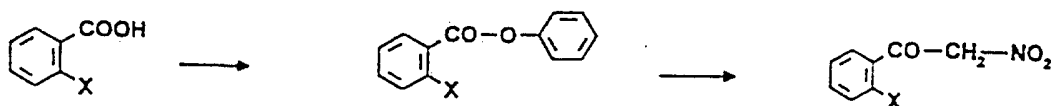
Přidá se 4,2 ml (75 mmol) nitromethanu do roztoku obsahujícího 8,5 g (75 mmol) terc.-butoxidu draselného a 115 ml dimethylsulfoxidu, udržovaného na teplotě 15 °C. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 15 °C a po kapkách se přidá 7 g (25 mmol) fenylesteru připraveného podle odstavce a). Míchá se po dobu tří hodin při teplotě 15 až 20 °C, přiřídá se 68 ml ledově chladné vody a 6,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za míchání a vlije se do 500 ml směsi ledu a vody. Vytvořená sraženina se odvodní, promyje se vodou a hexanem a vysuší se. Překrystaluje se ze systému ethylacetát-hexan, čímž se získá bavlňeně bílá pevná látka (výtěžek je 48 % teorie).

Teplota tání je 35 až 36 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,3 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,55 (2H, m), 7,8 (1H, m), 7,95 (1H, dd,  $J=7,7$  Hz a 1,6 Hz)

Příklad 2 až 6

Způsobem podle příkladu 1 ((a) a (b)) se podle příkladu 2 až 6 získá:



nitromethyl-2-kyanofenylketon (příklad 2)

nitromethyl-2-ethylfenylketon (příklad 3)

nitromethyl-2-trifluormethylfenylketon (příklad 4)

nitromethyl-2-ethoxyfenylketon (příklad 5)

nitromethyl-2-isopropoxyfenylketon (příklad 6)

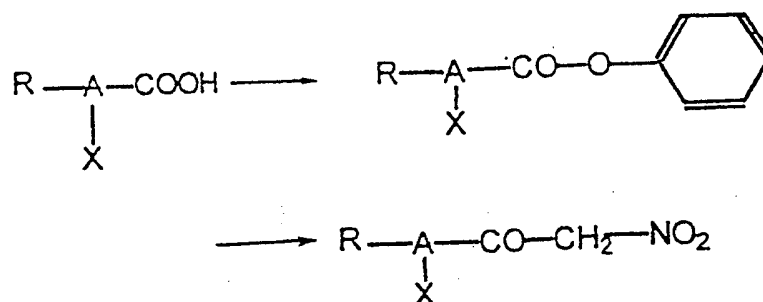
V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny  $-CO-CH_2NO_2$

| I | X                                | III                                                                                                                                                                                                              | IV                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | -CN                              | J. Am. Chem. Soc.<br>(1962) 2196-2201                                                                                                                                                                            | m.p. = 147-149°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,75<br>(2H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD);<br>8,1 (2H, m); 8,3 (2H,<br>m)                                                                                                         |
| 3 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | b.p. <sub>1,2</sub> = 105-115°C<br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ):<br>1,2 (3H, t, J =<br>7,5 Hz);<br>3,0 (2H, q,<br>J = 7,5 Hz);<br>7,1-7,3 (5H, m);<br>7,35-7,45 (3H, m);<br>8,05 (1H, dd,<br>J = 6,6 Hz a<br>1,3 Hz) | m.p. = 62-63°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>1,15 (3H, t, J=7,45<br>Hz);<br>2,85 (2H, q, J=7,45<br>Hz);<br>6,45 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,40 (2H, m);<br>7,6 (1H, m);<br>7,7 (1H, dd, J = 7.75<br>Hz a 1,15 Hz) |
| 4 | -CF <sub>3</sub>                 | NMR (CDCl <sub>3</sub> ):<br>7,15 (3H, m);<br>7,3 (2H, m);<br>7,55 (2H, m);<br>7,7 (1H, m);<br>7,8 (1H, m)                                                                                                       | m.p. = 55-57°C<br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 5,9 (2H,<br>s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,75 (1H, m);<br>7,9 (2H, m); 8,0 (1H,<br>m)                                                                                        |

|   |                                     |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CA 95 168816 f                                                                                                                                                                                                        | m.p. = = 145-148°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,6 (3H, t, J = 7 Hz);<br>4,35 (2H, q, J = 7 Hz);<br>6,25 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,25 (1H,<br>m); 7,35 (1H, m);<br>8,15 (1H, m);<br>8,0 (1H, m)                                  |
| 6 | -OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | b.p. <sub>0.5</sub> = 150°C<br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ):<br>1,3 (6H, d,<br>J = 6,1 Hz);<br>4,6 (1H, m,<br>J = 6,1 Hz);<br>6,95 (2H, m);<br>7,15 (3H, m);<br>7,35 (3H, m);<br>7,85 (1H, dd,<br>J = 7,7 Hz<br>a 1,8 Hz) | m.p. = 78-80°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,4 (6H,<br>d, J = 6 Hz);<br>4,9 (1H, m, J = 6 Hz);<br>6,1 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,1 (1H, m);<br>7,2 (1H, d,<br>J = 8.45 Hz);<br>7,7 (1H, m);<br>7,9 (1H, dd,<br>J = 7.85 Hz a 1,8 Hz) |

Příklad 7 až 9

Způsobem podle příkladu 1 ((a) a (b)) se získají  
sloučeniny podle příkladu 7 až 9:



kde znamená R skupinu R<sub>3</sub>-Z-(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(E)<sub>n</sub>

nitromethyl-2-methyl-1-naftylketon (příklad 7)

nitromethyl-3-chlor-2-naftylketon (příklad 8)

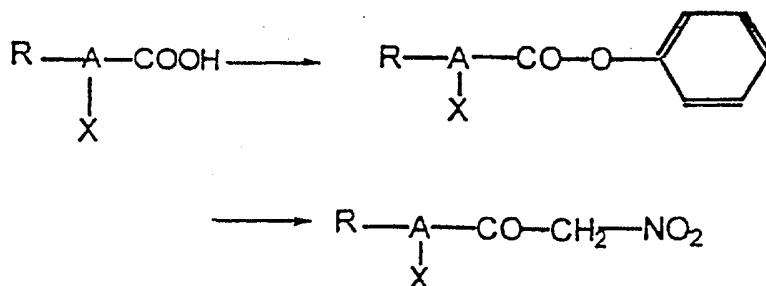
nitromethyl-3-chlorbenzo[b]thien-2-ylketon (příklad 9)

V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{NO}_2$

| I | R-A-<br> <br>X | III                                                                                                                                                                        | IV                                                                                                                                                                                                       |
|---|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |                | m.p. = 65-69°C<br>NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):<br>1,6 (3H, s);<br>7,2-7,5 (8H, m);<br>7,8 (2H, m);<br>7,95 (1H, m)                                                             | m.p. = 126-128°C<br>NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):<br>2,5 (3H, s);<br>5,9 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>$\text{CF}_3\text{COOD}$ );<br>7,4 (2H, m);<br>7,7 (2H, m); 8,0 (1H,<br>m);<br>8,6 (1H, d, $J = 0,5$ Hz) |
| 8 |                | NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):<br>7,3 (3H, m);<br>7,5 (2H, m);<br>7,7 (2H, m);<br>8,0 (1H, d,<br>$J = 8.1$ Hz);<br>8,15 (1H, d, $J = 8$<br>Hz);<br>8,2 (1H, s);<br>8,8 (1H, s) | m.p. = 109-113°C<br>NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):<br>6,6 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>$\text{CF}_3\text{COOD}$ ); 7,7 (2H, m);<br>8,0 (2H, m);<br>8,25 (1H, s);<br>8,65 (1H, s)                              |
| 9 |                | Z.Chem (1997) 17,<br>133-134                                                                                                                                               | m.p. = 158-160°C<br>NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):<br>6,65 (2H, s,<br>zaměnitelné s<br>$\text{CF}_3\text{COOD}$ ); 7,8 (2H, m);<br>8,15 (1H, dd,<br>$J = 7,9$ Hz a 0,8 Hz);<br>8,3 (1H, d, $J = 7,9$ Hz)     |

Příklad 10 až 11

Způsobem podle příkladu 1 ((a) a (b)) se získají sloučeniny podle příkladu 10 a 11:

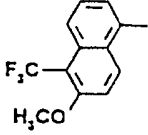
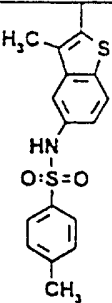


kde znamená R skupinu  $R_3-Z-(CR_1R_2)_p-(E)_n$

nitromethyl-6-methoxy-5-trifluormethyl-1-naftylketon (příklad 10)

4-methyl-N-[nitromethylkarbonyl-3-methylbenzo[b]thien-5-yl]-benzensulfamid (příklad 11)

V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny  $-CO-CH_2NO_2$

| I  | R-A-<br> <br>X                                                                      | III                                                                                                                                                                                | IV                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |   | m.p. 137-139°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>4,1 (3H, s);<br>7,3-7,5 (3H, m);<br>7,6 (2H, m);<br>7,85 (2H, m);<br>8,4 (2H, m);<br>9,1 (1H, d,<br>J = 9.75 Hz)                          | m.p. 146-148°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>4,05 (3H, s);<br>6,6 (2H, s); 6,6 (2H, s<br>zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,8 (2H, m);<br>8,15 (1H, d, J= 7Hz)<br>8,35 (1H, m);<br>8,85 (1H, d,<br>J = 9,75 Hz)                                  |
| 11 |  | NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>2,35 (3H, s);<br>2,7 (3H, s);<br>6,8 (4H, m);<br>7,1-7,6 (5H, m)<br>7,9 (2H, m);<br>8,0 (1H, m);<br>10,5 (1H, s,<br>zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 185-190°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>2,3 (3H, s); 2,6 (3H, s);<br>6,45 (2H, s zaměnitel né s<br>with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,3 (3H, m) 7,7 (3H, m);<br>7,9 (1H, d,<br>J = 8.75 Hz);<br>10,45 (1H, s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD) |

#### Příklad 12

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

a) Fenyl-4-amino-2-chlorbenzoát

Způsobem, který popsal Makoto Suzuki, Yakugaku Zasshi 79, str. 286 až 290, 1959 (CA 53, 14991 f) připravených 30 g fenyl-2-chlor-4-nitrobenzoátu se přidá do směsi 800 ml vody, 60 ml kyseliny octové a 96,5 g (1,728 mol) železa. Reakční

směs se zahřívá po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje a získaná pevná látka se promyje ethylacetátem. Vodná fáze se nasytí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické fáze se zkoncentrují a čistí se chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla dichlormethanu (výtěžek je 82 % teorie).

Teplota tání je 127 až 128 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,35 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,55 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz a 2,2 Hz), 6,7 (1H, d,  $J=2,2$  Hz), 7,1-7,3 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,9 (1H, d,  $J=8,6$  Hz).

#### b) Fenyl-4-acetamino-2-chlorbenzoát

Přidá se 37 ml (266 mmol) triethylaminu do směsi 60 g (242 mmol) aminu, získaného podle stupně a) a 280 ml dichlormethanu, načež se přidá 20,6 ml (290 mmol) acetylchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin a zahřívá se pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se ochladí a nalije se na směs ledu a kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se odlije a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentrují se, čímž se získá olej, který vykristaluje (výtěžek je kvantitativní.)

Teplota tání je 84 až 86 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,15 (3H, s), 7,35 (3H, m), 7,5 (2H, m), 7,7 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz a 2,0 Hz), 8,05 (1H, d,  $J=2,0$  Hz), 8,2 (1H, d,  $J=8,7$  Hz), 10,5 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ).

#### c) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid se získá způsobem podle příkladu 1b ze sloučeniny připravené způsobem podle odstavce b).

Teplota tání je 196 °C (za rozkladu).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H, s), 6,55 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,8 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz a 1,8 Hz), 8,1 (2H, m), 10,7 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ).

### Příklad 13

#### Nitromethyl-4-amino-2-chlorfenylketon

Směs 12,2 g (47,5 mmol) N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonyl-fenyl]acetamidu, připraveného podle příkladu 12, 11 g (274 mmol) pelet hydroxidu sodného a 161 ml vody se zahříváním udržuje na teplotě 80 °C po dobu jedné hodiny. Po ochlazení se reakční směs zředí 900 ml vody a okyselí se na hodnotu pH 5 přidáním kyseliny octové. Oddělí se vytvořená sraženina, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu před překrystalováním z ethylacetátu (výtěžek je 27 % teorie).

Teplota tání je 131 až 133 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,1 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,45 (3H, m, přičemž 2H jsou zaměnitelná s  $CF_3COOD$ ), 6,55 (1H,  $J = 2$  Hz), 7,5 (1H, d,  $J=8,75$  Hz).

### Příklad 14

#### N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzamid

##### a) Fenyl-2-chlor-4-[(benzoyl)amino]benzoát

Roztok 2,27 g (16,1 mmol) benzoylchloridu ve 30 ml dichlormethanu se přidá po kapkách do směsi 4 g (16,1 mmol) sloučeniny podle příkladu 12a, 2,26 ml (17,7 mmol) triethylaminu a 40 ml dichlormethanu, udržované na teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a 48 hodin při teplotě místnosti. Dichlormethan se odpaří, zbytek se vyjme do vody, pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 °C, čímž se získá 5 g bělavého prášku (výtěžek je 89 % teorie).

Teplota tání je 126 až 128 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,3 (3H, m) 7,5 -7,7 (5H, m), 8,0 (3H, m) 8,2 (2H, m), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ).

b) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzamid

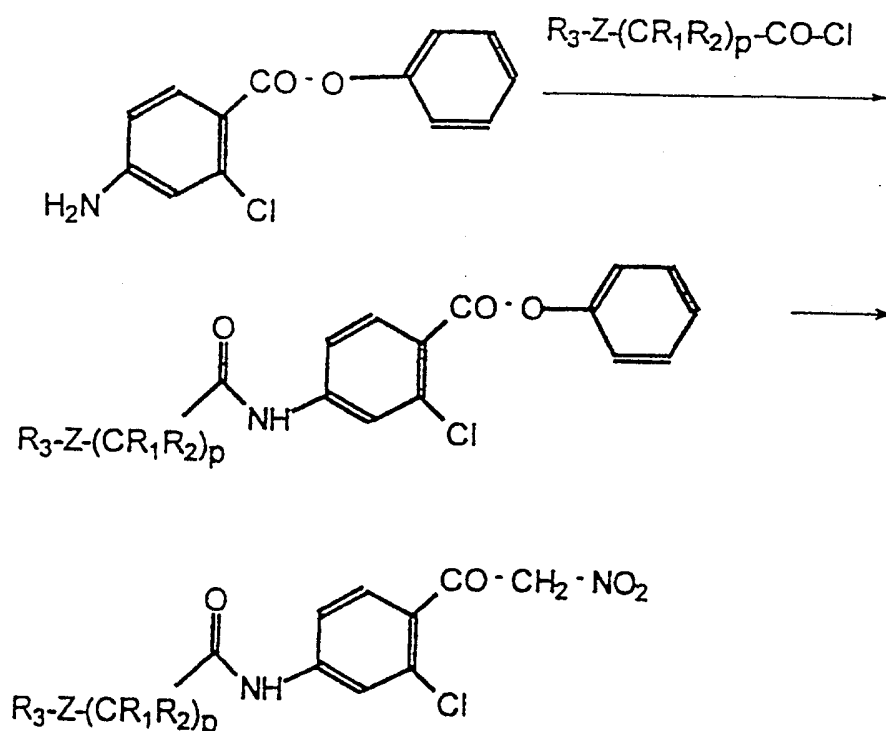
N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzamid se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 57 % teorie).

Teplota tání je 165 až 167 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,6 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,7 -7,8 (3H, m), 8,1 (4H, m), 8,3 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz), 10,9 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ).

Příklad 15 až 27

Sloučeniny podle příkladu 15 až 27 se připravují z aminu připraveného podle příkladu 12a, přičemž se postupuje jako podle příkladu 14.



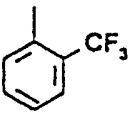
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorbenzamid  
(příklad 15);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methylbenzamid  
(příklad 16);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methoxybenzamid  
(příklad 17);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-trifluormethyl-  
benzamid (příklad 18);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2,2,3,3-tetrametyl-  
cyklopropankarboxamid (příklad 19);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]cyklopentylacetamid  
(příklad 20);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]hexanamid  
(příklad 21);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-fenylpropanamid  
(příklad 22);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-fenylpropanamid  
(příklad 23);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenylacetamid  
(příklad 24);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzo[b]thienyl-2-  
karboxamid (příklad 25);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzofuryl-2-  
karboxamid (příklad 26);
- N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorfenoxyacetamid  
(příklad 27);

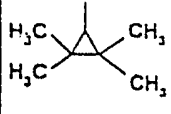
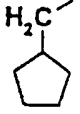
V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III  
charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny -CO-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

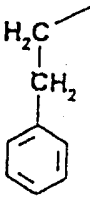
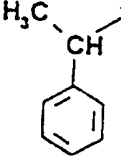
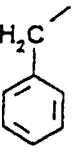
- 32a -

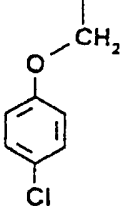
N-[3-Chloro-4-nitromethylcarbonylphenyl]benzofuryl-2-carboxamide (Example 26)

N-[3-Chloro-4-nitromethylcarbonylphenyl]-4-chlorophenoxyacetamide (Example 27).

| I  | R <sup>3</sup> -Z-(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>                    | III                                                                                                                                                                                                                                          | IV                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 |    | m.p. 183-186°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>7,35 (3H,m);<br>7,55 (2H,m);<br>7,7 (2H,d,<br>J = 8.6 Hz);<br>8,0 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz and 2<br>Hz); 8.05 (2H,m);<br>8,25 (2H,m);<br>10,8 (1H,s,<br>zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 151-154°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>6,6 (2H,s, zamenitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,9 (2H,d,<br>J = 8.6 Hz);<br>8,15 (4H,m);<br>8,3 (1H,d,<br>J = 1.85 Hz);<br>10,1 (1H,s, zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                 |
| 16 |   | m.p. 151-152°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>2,45 (3H, s);<br>7,35-7.55 (7H,m);<br>8,0 (3H,m);<br>8,25 (2H,m);<br>10,7 (1H,s,<br>zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                                  | m.p. 180-181°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>2,4 (3H,s);<br>6,4 (2H,s, zamenitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,4 (2H, d,<br>J = 8 Hz);<br>8,0 (4H,m);<br>8,15 (1H,d,<br>J = 1.7 Hz); 10,65<br>(1H,s, zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)   |
| 17 |  | m.p. 128-131°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>3,90 (3H,s);<br>7,15 (2H,d,<br>J = 8,9 Hz);<br>7,35 (3H,m);<br>7,55 (2H,m);<br>8,0 (3H,m);<br>8,2 (2H,m);<br>10,6 (1H,s,<br>zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                          | m.p. 189-190°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>3,95 (3H,s);<br>6,5 (2H,s, zamenitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,2 (2H,d,<br>J = 8,8 Hz);<br>8,05 (4H,m);<br>8,25 (1H,d,<br>J = 1,7 Hz);<br>10,7 (1H,s, zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) |
| 18 |  | m.p. 150-152°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>7,5 (3H,m);<br>7,65 (2H,m);<br>7,9-8.05 (5H,m);<br>8,2 (1H,d,<br>J = 1.9 Hz);<br>8,3 (1H,d,<br>J = 8.6 Hz);<br>11,3 (1H,s,<br>zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                        | m.p. 199-201°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>6,7 (2H,s, zamenitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>8,0-8,3 (7H,m);<br>11,4 (1H,s, zamenitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                                           |

| I  | R <sup>3</sup> -Z-<br>(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>                | III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |    | NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,2 (6H,s);<br>1,25 (6H,s);<br>7,3 (3H,m);<br>7,5 (2H,m);<br>7,6 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz a<br>2,1 Hz); 8.0 (1H,d,<br>J = 2,1 Hz);<br>8,1 (1H,d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,5 (1H,s, ex-<br>zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                                         | m.p. 94-96°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,25 (6H,s);<br>13.0 (6H,s);<br>1,4 (1H,s);<br>6,45 (2H,s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,65 (1H,dd, J = 8.7<br>Hz and 2 Hz); 7.95<br>(1H,d,<br>J = 8.7 Hz);<br>8,05 (1H,d,<br>J = 2 Hz);<br>10,2 (1H,s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                 |
| 20 | H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                  | m.p. 60-63°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>0,95 (3H,t,<br>J = 6,8 Hz);<br>1,35 (4H,m);<br>1,7 (2H,m);<br>2,4 (2H,t,<br>J = 7,35 Hz);<br>7,35 (3H,m);<br>7,55 (2H,m);<br>7,7 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz a<br>2 Hz); 8,1 (1H,d,<br>J = 2 Hz);<br>8,2 (1H,d,<br>J = 8.7 Hz);<br>10,4 (1H,s,<br>zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 80-83°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>0,90 (3H,t,<br>J = 6.8 Hz);<br>1,35 (4H,m);<br>1,65 (2H,m);<br>2,4 (2H,t,<br>J = 7.3 Hz);<br>6,45 (2H,s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,7 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz and<br>1,8 Hz); 7,95 (1H,d,<br>J = 8.7 Hz);<br>8,0 (1H,d,<br>J = 1.8 Hz);<br>10,5 (1H,s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD) |
| 21 |  | NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,1 (2H,m);<br>1,45-1.7 (6H,m);<br>2,15 (1H,m);<br>2,3 (2H,d,<br>J = 7.3 Hz);<br>7,25 (3H,m);<br>7,4 (2H,m);<br>7,6 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz a<br>2,0 Hz); 8.0 (1H,d,<br>J = 2,0 Hz);<br>8,05 (1H,d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,3 (1H,s,<br>zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                         | m.p. 113-115°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>0,95 (2H,m);<br>1,3 (4H,m);<br>1,5 (2H,m);<br>2,0 (1H,m);<br>2,1 (2H,d,<br>J = 7,35 Hz);<br>6,15 (2H,s, zaměnitel né s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,4 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz and 2 Hz);<br>7,7 (2H,m);<br>10,2 (1H,s, zaměnitel né s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                      |

| I  | R3-Z-<br>(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>                             | III                                                                                                                                                                                                                                                                                   | IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    | NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>2,7 (2H, t,<br>J = 7,7 Hz);<br>2,95 (2H, t,<br>J = 7,7 Hz);<br>7,3 (8H, m);<br>7,5 (2H, m);<br>7,65 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a<br>2 Hz); 8,0 (1H, d,<br>J = 2 Hz); 8,1<br>(1H, d, J = 8,7 Hz);<br>10,5 (1H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 122-123°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>2,7 (2H, t,<br>J = 7,7 Hz);<br>2,9 (2H, t,<br>J = 7,7 Hz);<br>6,4 (2H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,25 (5H, m);<br>7,6 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a 2 Hz);<br>7,9 (2H, m);<br>10,5 (1H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) |
| 23 |    | NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,45 (3H, d,<br>J = 7 Hz);<br>3,9 (1H, q,<br>J = 7 Hz);<br>7,3-7,5 (10H, m);<br>7,7 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a<br>2 Hz); 8,0 (1H, d,<br>J = 2 Hz);<br>8,1 (1H, d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,55 (1H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)             | m.p. 136-137°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,4 (3H, d, J = 7 Hz);<br>3,85 (1H, q,<br>J = 7 Hz); 6,4 (2H, s,<br>exchangeable with<br>CF <sub>3</sub> COOD); 7,3 (5H, m);<br>7,6 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a 2 Hz);<br>7,9 (2H, m);<br>10,6 (1H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)       |
| 24 |  | m.p. 121-124°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>3,8 (2H, s);<br>7,4 (8H, m);<br>7,5 (2H, m);<br>7,75 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a<br>2,05 Hz); 8,1 (1H, d,<br>J = 2,05 Hz);<br>8,2 (1H, d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,8 (1H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                     | m.p. 105-107°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>3,85 (2H, s);<br>6,5 (2H, s, zaměnitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,4-7,5 (5H, m);<br>7,8 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a 2 Hz);<br>8,1 (2H, m);<br>10,9 (1H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                 |
| 25 |  | m.p. 176°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>7,4 (3H, m);<br>7,6 (4H, m);<br>8,0 (1H, dd,<br>J = 8,7 Hz a<br>2 Hz); 8,15 (2H, m);<br>8,25 (2H, m); 8,5<br>(1H, s); 11,0 (1H, s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                             | m.p. 210-211°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>6,43 (2H, s, exchange-<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,5 (2H, m); 7,9-8,2<br>(5H, m);<br>8,45 (1H, s);<br>11,0 (1H, s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                                                           |

| I  | R <sup>3</sup> -Z-<br>(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>              | III                                                                                                                                                                                                                                      | IV                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |  | m.p. 186-188°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>7,35-7,60 (7H,m);<br>7,8 (1H,d,<br>J = 8,4 Hz);<br>7,95 (2H,m);<br>8,1 (1H,dd,<br>J = 8.7 Hz and<br>2 Hz); 8.25 (2H,m);<br>11,05 (1H,s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)       | m.p. 199-200°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>6,45 (2H,s, zaměnitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,4 (1H,m); 7,55<br>(1H,m);<br>7,85 (1H,m);<br>7,9 (2H,m);<br>7,95 (2H,m);<br>8,2 (1H,s); 11,0<br>(1H,s, zaměnitelné s<br>with CF <sub>3</sub> COOD)        |
| 27 |  | m.p. 162-164°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>4,8 (2H,s);<br>7,05 (2H,m);<br>7,25-7,6 (7H,m);<br>7,8 (1H,m);<br>8,1 (1H,d,<br>J = 2 Hz);<br>8,15 (1H,d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,65 (1H,s, ex-<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 190-192°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>4,8 (2H,s);<br>6,4 (2H,s, zaměnitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,0 (2H,m); 7.4<br>(2H,m);<br>7,7 (1H,dd,<br>J = 8,75 a 2 Hz);<br>7,9 (2H,m);<br>10,6 (1H,s, zaměnitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD) |

## Příklad 28

2-Chlor-N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenylacetamid

a) Fenyl-2-chlor-4-[(2-chlorbenzyl)karbonylamino]benzoát

Přidá se 1,54 g (8 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu do suspenze 2 g (8 mmol) sloučeniny, připravené podle příkladu 12a, 1,28 g (10,4 mmol) 2-dimethylaminopyridinu a 80 ml dichlormethanu. Získaný roztok se míchá po dobu 15 minut při teplotě místnosti, přidá se 1,45 g (8,4 mmol) 2-chlorfenyloctové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu. Roztok se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 200 ml vody a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Dekantovaná organická fáze se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem hydroxidu sodného a vodou až do neutrální reakce a vysuší se síranem sodným a zkoncentruje

se. Zbytek se překrystaluje z 95 ° ethanolu, čímž se získá 1,4 g bílého prášku (výtěžek je 43 % teorie).

Teplota tání je 160 až 163 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,95 (2H, s), 7,3-7,4 (5H, m), 7,5 (4H, m), 7,7 (1H, dd,  $J = 8,7$  Hz a 2,1 Hz), 8,05 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,2 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) 2-Chlor-N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenylacetamid

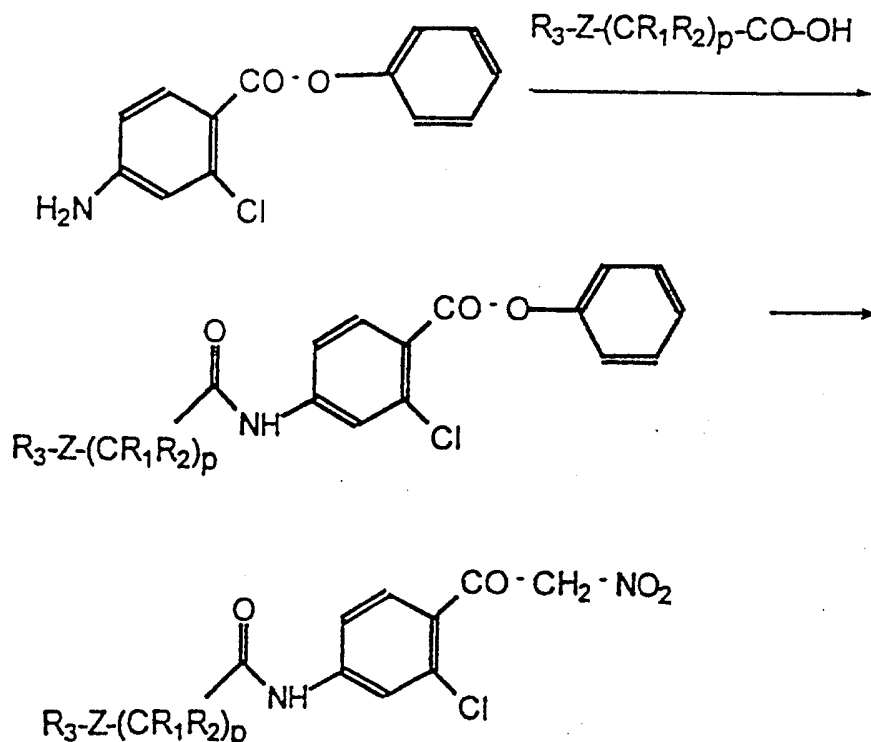
2-Chlor-N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]fenylacetamid se připraví způsobem podle příkladu 1b.

Teplota tání je 154 až 156 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,95 (2H, s), 6,4 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,35 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,7 (1H, dd,  $J = 8,7$  Hz a 1,9 Hz), 7,95 (2H, m), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

Příklad 29 a 30

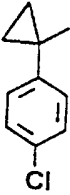
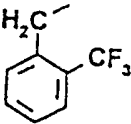
Sloučeniny podle příkladu 29 a 30 se připravují z aminu připraveného způsobem podle příkladu 12a způsobem podle příkladu 28.



N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-1-(4-chlorfenyl)cyklopropylkarboxamid (příklad 29)

N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-trifluormethylfenylacetamid (příklad 30)

V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{NO}_2$

| I  | R3-Z-<br>(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>                             | III                                                                                                                                                                                                                                                     | IV                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 |   | m.p. 119-121°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,25 (2H,m);<br>1,6 (2H,m);<br>7,3-7,55 (9H,m);<br>7,8 (1H,dd,<br>J = 8,7 Hz a:<br>2 Hz); 8,0 (1H,d,<br>J = 2 Hz);<br>8,15 (1H,d,<br>J = 8,7 Hz);<br>9,7 (1H,s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 159-160°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>1,2 (2H,m);<br>1,5 (2H,m);<br>6,4 (2H,s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,4 (4H,s); 7,7<br>(1H,m);<br>7,9 (2H,m);<br>9,6 (1H,s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD) |
| 30 |  | m.p. 160-162°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>4,05 (2H,s);<br>7,35 (3H,m);<br>7,5-7,8 (7H,m);<br>8,05 (1H,d,<br>J = 2 Hz);<br>8,2 (1H,d,<br>J = 8,7 Hz);<br>10,8 (1H,s,<br>zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)                                    | m.p. 160-162°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>4,0 (2H,s);<br>6,4 (2H,s, zaměnitelné s<br>able with CF <sub>3</sub> COOD);<br>7,5-7,75 (5H,m);<br>7,9 (2H,m);<br>10,7 (1H,s, zaměnitelné s<br>CF <sub>3</sub> COOD)               |

#### Příklad 31

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorbenzensulfonamid

Směs 2 g (9,3 mmol) aminu, připraveného podle příkladu 13, 1,5 ml (18,5 mmol) pyridinu, 2,95 g (13,9 mmol) chloridu 4-chlorbenzensulfonové kyseliny a 80 ml tetrahydrofuranu se

zahříváním udržuje po dobu 16 hodin na teplotě 40 °C. Reakční směs se ochladí, přidá se 100 ml vody a 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného. Vodná fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem, extrakt se promyje vodou až do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol (98:2).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,25 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,0-7,3 (3H, m), 7,6-7,9 (4H, m), 11,2 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 32

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid

a) Fenyl-2-chlor-4-[fenylsulfonylamino]benzoát

Směs 10 g (40,4 mmol) aminu připraveného způsobem podle příkladu 12a, 6,5 ml (80,4 mmol) pyridinu, 10,7 (60,5 mmol) chloridu benzensulfonové kyseliny a 200 ml tetrahydrofuranu se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti a pak se zahříváním udržuje na teplotě 40 °C po dobu 14 hodin. Po ochlazení se přidá 200 ml vody a 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla dichlormethanu, čímž se získá 14,5 g světle oranžového prášku (výtěžek je 92 % teorie).

Teplota tání je 130 až 140 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,2-7,4 (5H, m), 7,5 (2H, m), 7,65 (3H, m), 7,8 (2H, dd,  $J=7,5$  Hz a 0,8 Hz), 8,1 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 11,25 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## b) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid se získá způsobem podle příkladu 1b.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,4 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,25 (2H, m), 7,7 (3H, m), 7,9 (3H, m), 11,2 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## Příklad 33

Nitromethyl-2-chlor-4-[N,N-di(fenylmethyl)amino]fenylketon

## a) Fenyl-2-chlor-4-[N,N-di(fenylmethyl)amino]benzoát

Směs 2,5 g (10 mmol) aminu připraveného způsobem podle příkladu 12a, 2,7 g (20 mmol) uhličitanu draselného, 6,8 g (40 mmol) benzylbromidu, několika krystalů jodidu draselného a 100 ml dimethylformamidu se zahříváním udržuje na teplotě 80 °C po dobu šesti hodin. Po ochlazení se reakční směs vlije do 300 ml vody, extrahuje se ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Zbylý olej se trituruje v hexanu a pevná látka se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 1,6 g bělavé pevné látky (výtěžek je 37 % teorie). Teplota tání je 133 až 135 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 4,8 (4H, s), 6,7-6,85 (2H, m), 7,1-7,5 (15H, m), 7,9 (1H, m)

## b) Nitromethyl-2-chlor-4-[N,N-di(fenylmethyl)amino]fenylketon

Nitromethyl-2-chlor-4-[N,N-di(fenylmethyl)amino]fenylketon se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 40 % teorie). Teplota tání je 116 až 118 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 4,9 (4H, s), 6,25 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,8-6,9 (2H, m), 7,2-7,5 (10H, m), 7,7 (1H, d,  $J=9$  Hz).

## Příklad 34

N-[2-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

## a) Fenyl-3-amino-2-chlorbenzoát

Fenyl-3-amino-2-chlorbenzoát se získá způsobem podle příkladu 12a z fenyl-2-chlor-3-nitrobenzoátu (výtěžek je 97 % teorie).

Teplota tání je 46 až 48 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 5,5 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,85 (1H, dd,  $J=7,45$  Hz a 2,3 Hz), 7,0 (2H, m), 7,1 (3H, m), 7,3 (2H, m)

## b) Fenyl-3-acetylamino-2-chlorbenzoát

Fenyl-3-acetylamino-2-chlorbenzoát se získá způsobem podle příkladu 12b (výtěžek je 60 % teorie).

Teplota tání je 120 až 122 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,2 (3H, s), 7,4 (3H, m), 7,55 (3H, m), 7,9 (1H, m), 8,0 (1H, m), 9,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## c) N-[2-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

N-[2-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid se získá způsobem podle příkladu 1b.

Teplota tání je 140 až 142 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,2 (3H, s), 6,5 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,6 (1H, m), 7,8 (1H, dd,  $J=8$  Hz a 1,3 Hz), 8,1 (1H, dd,  $J=8$  Hz a 1,3 Hz), 9,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## Příklad 35

N-[2-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

## a) Fenyl-2-chlor-3-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá z fenyl-3-amino-2-chlorbenzoátu a z chloridu (2-methylfenyl)octové kyseliny způsobem podle příkladu 14a (výtěžek je 78 % teorie).

Teplota tání je 123 až 125 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,1-7,4 (10H, m), 7,65 (1H, m), 7,8 (1H, široké s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 8,6 (1H, dd, J=8,3 Hz a 1,55 Hz)

b) N-[2-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 45 % teorie).

Teplota tání je 130 až 132 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,25 (3H, s), 3,8 (2H, s), 6,4 (2H, s zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,1 (3H, m), 7,2 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,6 (1H, dd, J=7,75 Hz a 1,4 Hz), 7,9 (1H, dd, J= 8,1 Hz a 1,3 Hz), 9,8 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

Příklad 36

N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

a) Fenyl-2-chlor-5-nitrobenzoát

Tato sloučenina se získá z 2-chlor-5-nitrobenzoové kyseliny způsobem podle příkladu 1a (výtěžek je 92 % teorie).

Teplota tání je 83 až 85 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,4 (3H, m), 7,55 (2H, m), 8,0 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,5 (1H, dd, J=8,8 Hz a 2,7 Hz), 8,95 (1H, d, J= 2,7 Hz),

b) Fenyl-5-amino-2-chlorbenzoát

Vnese se 18 g Raneyova niklu do roztoku 59 g (212 mmol) sloučeniny podle odstavce a) v 600 ml dioxanu. Reakční směs se hydrogenuje za tlaku 7 MPa při teplotě 65 °C. Po odfiltrování katalyzátoru a odstranění rozpouštědla se zbytek čistí chro-

matografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla dichlormethanu a pak systému dichlormethan/hexan (1:1), čímž se získá 29,3 g žluté pevné látky (výtěžek je 55 % teorie).

Teplota tání je 84 až 86 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,8 (2H, široké s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 6,7 (1H, m), 7,2 (5H, m), 7,35 (2H, m)

d) N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]acetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 15 % teorie).

Teplota tání je 122 až 124 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,2 (3H, s), 6,45 (2H, s zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,7 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,9 (1H, dd, J=8,7 Hz a 2,5 Hz), 8,2 (1H, d, J=2,5 Hz), 10,5 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

Příklad 37

N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

a) Fenyl-2-chlor-5-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá z aminu připraveného způsobem podle příkladu 36b a z chloridu (2-methylfenyl)octové kyseliny způsobem podle příkladu 14a (výtěžek je 94 % teorie).

Teplota tání je 102 až 104 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,1-7,25 (9H, m, přičemž je 1H zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,35 (3H, m), 7,7 (1H, dd, J=8,7 Hz a 2,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=2,2 Hz)

b) N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 38 % teorie).

Teplota tání je 148 až 150 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H, s), 3,8 (2H, s), 6,4 (2H, s zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,2 (4H, m), 7,6 (1H, d,  $J=8,7$ ), 7,8 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz a 2,5 Hz), 8,2 (1H, d,  $J=2,5$  Hz), 10,6 (1H, s zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 38

N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid

a) Fenyl-5-[benzensulfonfylamino]-2-chlorbenzoát

Tato sloučenina se získá z aminu, připraveného způsobem podle příkladu 36b způsobem podle příkladu 32a (výtěžek je 97 % teorie).

Teplota tání je přibližně 50 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,3-7,7 (10H, m), 7,8 (3H, m), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]benzensulfonamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b.

Teplota tání je 152 až 154 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,2 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,2 (1H, m), 7,35-7,65 (5H, m), 7,75 (2H, m), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 39

2-[(3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)aminokarbonylmethylaminokarbonyl]benzoová kyselina

a) Fenyl-2-chlor-4-((1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-methylkaronylamino)benzoát

Tato sloučenina se získá z aminu, připraveného způsobem podle příkladu 12a, a z chloridu (1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octové kyseliny (připraveného z odpovídající ky-

sliny a z thionylchloridu, teplota tání je 80 až 83 °C) způsobem podle příkladu 14a (výtěžek je 54 % teorie).

Teplota tání je 220 až 222 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 4,55 (2H, s), 7,25 (3H, m), 7,4 (2H, m), 7,6 (1H, m), 7,8-8,0 (5H, m), 8,1 (1H, d,  $J=8,6$  Hz), 10,9 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) 2-[(3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)aminokarbonylmethylaminokarbonyl]benzoová kyselina

Přidá se 1,49 ml nitromethanu do roztoku 2,9 g (25,5 mmol) terc.-butoxidu draselného a 50 ml dimethylsulfoxidu, udržovaného na teplotě pod 20 °C. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě pod 20 °C, po kapkách se přidá 3,7 g (8,5 mmol) fenylesteru připraveného způsobem podle stupně a), rozpuštěného v 90 ml dimethylsulfoxidu. Míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a reakční směs se vlije do 750 ml vody. Vodná fáze se promyje ethylacetátem a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší se ve vakuu. Nakonec se překrystaluje z acetonitrilu, čímž se získá 2,2 g bílého prášku (výtěžek je 61 % teorie).

Teplota tání je 206 až 209 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 4,0 (2H, d,  $J=5,6$  Hz, převádí se na singlet s  $CF_3COOD$ ), 6,3 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,4-8,0 (7H, m), 8,75 (1H, t,  $J=5,6$  Hz, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 10,3 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 13,1 (zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 40

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)acetamid

Plynný chlorovodík se probublává po dobu 1,5 hodin suspenzí 2 g (4,8 mmol) sloučeniny, připravené způsobem podle

příkladu 39b a 30 ml methanolu. Zahřívání roztoku umožňuje rozpuštění pevné látky přibližně při teplotě 60 °C. Po ochlazení se vytvořená sraženina odfiltruje a překrystaluje se z acetonitrilu, čímž se získá 0,4 g bělavého prášku (výtěžek je 19 % teorie).

Teplota tání je 121 °C (za rozkladu).

NMR(DMSO- $d_6$ ): 4,5 (2H, s), 6,3 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,55 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz a 2 Hz), 7,8-8,0 (6H, m), 10,9 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 41

1-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-(fenylsulfonyl)močovina

a) Fenyl-2-chlor-4-[fenylsulfonylaminokarbonylamino]benzoát

Po kapkách se přidá 1,5 g (8,2 mmol) fenylsulfonylisokyanátu ve 20 ml dichlormethanu do suspenze 2,08 g (8,4 mmol) aminu, připraveného způsobem podle příkladu 12a, ve 40 ml dichlormethanu. Dokonalého rozpuštění se dosáhne po přidání první kapky, přičemž se následně vytvoří hustá sraženina. Míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti, sraženina se odfiltruje a promyje se dichlormethanem, vysuší se při teplotě 80 °C ve vakuu, čímž se získá 2,2 g bílého prášku (výtěžek je 62 % teorie).

Teplota tání je 183 až 185 °C.

NMR(DMSO- $d_6$ ): 7,0-7,9 (13H, m), 9,3 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 11,0 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) 1-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-(fenylsulfonyl)-močovina

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 49 % teorie).

Teplota tání je 168 až 169 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,35 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,35 (1H, m), 7,5-7,7 (4H, m), 7,8 (1H, d,  $J=8,7$  Hz), 8,0 (2H, m), 9,5 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 11,3 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

#### Příklad 42

##### Nitromethyl-3-methyl-2-thienylketon

Roztok 10 g (70 mmol) 3-methyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny, 3,4 g (56 mmol) nitromethanu a 115 ml dimethylformamidu se ochladí na teplotu 0 °C. Do reakční směsi se postupně přidá 11,9 g (72,8 mmol) diethylkyanofosfonátu v 56 ml dimethylformamidu a pak 18,2 g (180 mmol) triethylaminu v 56 ml dimethylformamidu. Reakční prostředí se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 0 °C a po dobu 21 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do 1 litru systému toluen/ethylacetát (1:1) a extrahuje se vodou. Vodná fáze se okyselí 40 ml kyseliny octové a extrahuje se systémem toluen/ethylacetát (1:1). Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zkoncentrují se. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla dichlormethanu a krystalizací ze systému ethylacetát/hexan, čímž se získají 2 g bledě žluté pevné látky (výtěžek je 19 % teorie).

Teplota tání je 59 až 61 °C.

NMR ( $CDCl_3$ ): 2,6 (3H, s), 5,7 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,1 (1H, d,  $J=4,9$  Hz), 7,6 (1H, d,  $J=4,9$  Hz)

#### Příklad 43

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid  
a) 2-Chlor-4-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoová kyselina

Přidá se 19,56 g (116 mmol) chloridu (2-methylfenyl)oc-

tové kyseliny v průběhu jedné hodiny do směsi 20 g (116 mmol) 4-amino-2-chlorbenzoové kyseliny, 12,9 g (127 mmol) triethylaminu a 150 ml dimethylformamidu vysušeného molekulovým sítem. Po míchání po dobu 16 hodin při teplotě místnosti se dimethylformamid odstraní odpařením ve vakuu. Zbytek se promyje vodou a dichlormethanem, čímž se po vysušení získá 19 g bělavého prášku (výtěžek je 53 % teorie).

Teplota tání je 214 až 218 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,25 (3H,s), 3,8 (2H,s), 7,1-7,25 (4H,m), 7,55 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz a 2 Hz), 7,8 (1H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,9 (1H, d,  $J=2$  Hz), 10,6 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 13,1 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 42, přičemž se vychází z 19 g (62,5 mmol) 2-chlor-4-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoové kyseliny získané ve stupni a), 3,18 g nitromethanu, 11 g (67,6 mmol) diethylkyanofosfonátu, 16,8 g (167 mmol) triethylaminu ve 205 ml dimethylformamidu vysušeného molekulovým sítem. Produkt se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol (95:5) a krystalizací ze systému hexan/ethylacetát, čímž se získají 0,2 g bledě žlutého prášku (výtěžek je 1 % teorie).

Teplota tání je 133 až 135 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H,s), 3,8 (2H,s), 6,45 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,2-7,3 (4H, m), 7,75 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz a 2 Hz), 7,9 (2H,m), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

Odstraněním promývacích vod je možno izolovat 5,2 g (celkový výtěžek je 30 % teorie) stejného produktu jako v první dávce.

Tato sloučenina se také získá z aminu připraveného podle příkladu 12a způsobem podle příkladu 28.

Fenylester jakožto meziprodukt (teplota tání 120 až 123 °C, výtěžek 56 % teorie) se převádí na sloučeninu -CO-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, (teplota tání 141 až 143 °C (acetonitril) ve výtěžku 43 % teorie).

#### Příklad 44

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-oxopiperidin

a) Fenyl-2-chlor-4-[5-chlorpentanoylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 14a ze sloučeniny připravené podle příkladu 12a a z chloridu 5-chlorpentanové kyseliny.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,8 (4H,m), 2,5 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,75 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,3-7,6 (5H,m), 7,7 (1H, dd, J=8,7 Hz a 2 Hz), 8,1 (1H, d, J= 2 Hz), 8,2 (1H, d, J= 8,7 Hz), 10,5 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

b) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-oxopiperidin

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 67 % teorie).

Teplota tání je 119 až 120 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,85 (4H,m), 2,45 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,7 (2H, t, J=5,5 Hz), 6,4 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,5 (1H, dd, J=8,5 Hz a 2 Hz), 7,7 (1H, d, J= 2 Hz), 7,9 (1H, d, J= 8,5 Hz)

#### Příklad 45 a 46

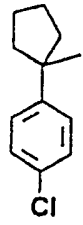
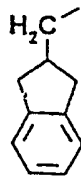
Následující sloučeniny se získají z aminu připraveného podle příkladu 12a způsobem podle příkladu 14:

N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-1-(4-chlorfenyl)-

cyklopentankarboxamid (příklad 45)

N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-acetamid (příklad 46)

V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{NO}_2$

| I  | $\text{R}_1-\text{Z}-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p$                                     | III                                                                                                                                                                                                                                   | IV                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 |    | m.p. 118-120°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ):<br>1,7 (4H,m); 2,0 (2H, m); 2,7 (2H,m); 7,3 (3H,m); 7,5 (6H,m); 7,8 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 8 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H, d, J = 9 Hz); 9,7 (1H,s, zaměnitelné s $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) | m.p. = pasta<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 1,6 (4H,m); 1,9 (2H,m); 2,6 (4H, m); 6,4 (2H,s, zaměnitelné s $\text{CF}_3\text{COOD}$ ); 7,4 (4H,s); 7,75 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 7,9 (1H,d, J = 9 Hz); 7,95 (1H,d, J = 2 Hz); 9,7 (1H,s, zaměnitelné s $\text{CF}_3\text{COOD}$ )        |
| 46 |  | NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,5 (4H,m); 2,8 (1H,m); 3,1 (2H,m); 7,35 (4H,m); 7,6 (1H,dd, J = 9 Hz a 2 Hz); 8 (1H,d, J = 2 Hz); 8,1 (1H,d, J = 9 Hz); 10,5 (1H,s, zaměnitelné s $\text{CF}_3\text{COOD}$ )                                     | m.p. 157-157,5°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,5 (4H,m); 2,8 (1H,m); 3,1 (2H,m); 6,3 (2H,s, zaměnitelné s with $\text{CF}_3\text{COOD}$ ); 7,1 (4H,m); 7,6 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 7,8 (1H,d, J = 9 Hz); 7,9 (1H,d, J = 2 Hz); 10,4 (1H,s, zaměnitelné s $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) |

Příklad 47 až 57

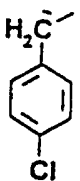
Následující sloučeniny se získají z aminu připraveného podle příkladu 12a způsobem podle příkladu 28:

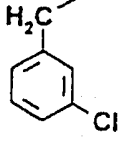
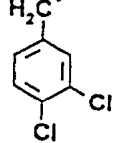
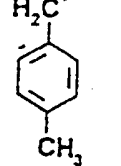
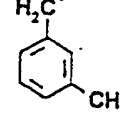
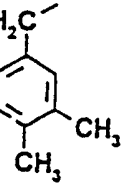
N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-chlorbenzenacetamid (příklad 47);

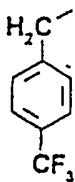
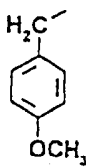
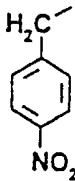
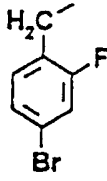
N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-chlorbenzenacetamid

- (příklad 48);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3,4-dichlorbenzenacetamid (příklad 49);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methylbenzenacetamid (příklad 50);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3-methylbenzenacetamid (příklad 51);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-3,4-dimethylbenzenacetamid (příklad 52);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-trifluormethylbenzenacetamid (příklad 53);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-methoxybenzenacetamid (příklad 54);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-nitrobenzenacetamid (příklad 55);  
 4-brom-N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-fluorbenzenacetamid (příklad 56);  
 N-[3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-4-fluorbenzenacetamid karboxamid (příklad 57);

V tabulce je ve sloupci I číslo příkladu, ve sloupci III charakteristika fenylesteru, ve sloupci IV sloučeniny -CO-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

| I  | R <sub>1</sub> -Z-(CR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>                    | III                                                                                                                                                                                             | IV                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |  | m.p. 140-142°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 3,8 (2H,s); 7,4 (9H,m); 7,7 (1H,dd, J = 9 Hz a 2 Hz); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,2 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s CF <sub>3</sub> COOD) | m.p. 158-160°C<br>NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 3,6 (2H,s); 6,3 (2H,s, zaměnitelné s CF <sub>3</sub> COOD); 7,4 (4H,m); 7,6 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 7,9 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s CF <sub>3</sub> COOD) |

| I  | $R_1Z-(CR_1R_2)_p$                                                                  | III                                                                                                                                                                                                                     | IV                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48 |    | m.p. 112-114°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,8 (2H,s); 7,4 (9H,m); 7,75 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,2 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                       | m.p. 131-134°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,7 (2H,s); 6,35 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,3 (4H,m); 7,6 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 7,9 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s with $CF_3COOD$ )                  |
| 49 |    | m.p. 155-158°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,8 (2H,s); 7,2-7,7 (9H,m); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,2 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                                                    | m.p. = 160-162°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,7 (2H,s); 6,4 (2H,s, exchangeable with $CF_3COOD$ ); 7,3 (1H,dd, J = 8 Hz a . 2 Hz); 7,6 (3H,m); 7,9 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                  |
| 50 |  | m.p. = 130-132°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,0 (3H,s); 3,4 (2H,s); 7,1 (7H,m); 7,3 (2H,m); 7,4 (1H,dd, J = 9 Hz a . 2 Hz); 7,8 (1H,d, J = 2 Hz); 7,95 (1H,d, J = 9 Hz); 10,4 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )             | m.p. = 132-133°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H,s); 3,6 (2H,s); 6,3 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,15 (4H,m); 7,6 (1H,dd, J = 9 Hz); 7,9 (2H,m); 10,6 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                  |
| 51 |  | m.p. = 126-128°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H,s); 3,7 (2H,s); 7,2 (7H,m); 7,5 (2H,m); 7,7 (1H,dd, J = 9 Hz a . 2 Hz); 8,1 (1H,d, J = 2 Hz); 8,2 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )              | m.p. = 115-117°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,2 (3H,s); 3,5 (2H,s); 6,3 (2H,s, exchangeable with $CF_3COOD$ ); 7,0 (4H,m); 7,55 (1H,dd, J = 7,6 Hz a . 1,7 Hz); 7,8 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ) |
| 52 |  | m.p. = 156-158°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,2 (6H, 2s); 3,7 (2H,s); 7,1 (3H,m); 7,3 (3H,m); 7,5 (2H,m); 7,7 (1H,dd, J = 9 Hz a . 2 Hz); 8 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ) | m.p. = 128-129°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,1 (6H, 2s); 3,5 (2H,s); 6,25 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,0 (3H,m); 7,5 (1H,dd, J = 9 Hz and 2 Hz); 7,85 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )      |

| I  | $R_1-Z-(CR_2R_3)_p$                                                                 | III                                                                                                                                                                                                                    | IV                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |    | m.p. = 135-137°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,9 (2H,s); 7,3-7,8 (10H, m); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H,d, J = 9 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                                              | m.p. = 164-165°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,8 (2H,s); 6,4 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,6 (5H,m); 7,9 (2H,m); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                                      |
| 54 |    | m.p. = 147-149°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,6 (2H,s); 3,8 (3H,s); 6,9 (2H,s); 7,3 (5H,m); 7,5 (2H,m); 7,7 (1H,dd, J = 8 Hz a 2 Hz); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H,d, J = 8 Hz); 10,7 (1H, s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ) | m.p. 147-149°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,75 (2H,s); 3,8 (3H,s); 6,5 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,0 (2H,m); 7,4 (2H,m); 7,7 (1H,dd, J = 9 Hz a 2 Hz); 8,1 (2H,m); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ) |
| 55 |  | m.p. 180-182°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 4,0 (2H,s); 7,4 (3H,m); 7,5 (2H,m); 7,7 (3H,m); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H, J = 8,5 Hz); 8,25 (2H,m); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                 | m.p. 192-193°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,9 (2H,s); 6,3 (2H, s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,6 (3H,m); 7,8 (2H, m); 8,2 (2H,m); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                          |
| 56 |  | m.p. = 173-175°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,9 (2H,s); 7,5 (8H,m); 7,7 (1H,dd, J = 8,6 Hz a 1,9 Hz); 8,1 (1H,d, J = 1,9 Hz); 8,2 (1H,d, J = 8,6 Hz); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                               | m.p. 165-167°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,8 (2H,s); 6,25 (2H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ ); 7,3 (2H,m); 7,55 (2H,m); 7,8 (2H,m); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                          |
| 57 |  | m.p. 132-134°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,75 (2H,s); 7,4 (9H,m); 7,7 (1H,dd, J = 9 Hz a 2 Hz); 8,0 (1H,d, J = 2 Hz); 8,15 (1H,d, J = 9 Hz); 10,7 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )                                       | m.p. 139-141°C<br>NMR (DMSO- $d_6$ ): 3,8 (2H,s); 6,5 (2H,s, exchangeable with $CF_3COOD$ ); 7,3 (2H,m); 7,5 (2H,m); 7,75 (1H,dd, J = 9 Hz a 2 Hz); 8,0 (2H,m); 10,8 (1H,s, zaměnitelné s $CF_3COOD$ )         |

## Příklad 58

## N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-propenamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 31 z aminu připraveného podle příkladu 13 v přítomnosti triethylaminu v dichlormethanu.

Teplota tání je 140 až 144 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,35 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,8 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7,4 (3H, m), 7,65 (4H, m), 7,9 (1H, d,  $J=9$  Hz), 8,1 (1H, d,  $J=2$  Hz), 10,8 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## Příklad 59

## N-[3-Methyl-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

## a) Fenyl-2-methyl-4-nitrobenzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a z 2-methyl-4-nitrobenzoové kyseliny.

## b) Fenyl-4-amino-2-methylbenzoát

Reakční směs 3,5 g (13,6 mmol) nitroderivátu, připraveného podle příkladu 59a, 1 g Raneyova niklu a 35 ml dioxanu se hydrogenuje vodíkem za tlaku přibližně  $9,81 \cdot 10^6$  Pa po dobu 2,5 hodin při teplotě 80 °C. Po ochlazení, filtraci reakční směsi a zkoncentrování se získá 2,7 g pastovité pevné látky.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,5 (3H, s), 6,1 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,5 (2H, m), 7,2 (3H, m), 7,4 (2H, m), 7,8 (1H, d,  $J=8,3$  Hz)

## c) Fenyl-2-methyl-N-[(2-methylfenyl)karbamoylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 14a z aminu, připraveného podle příkladu 59b a z chloridu (2-methyl)fenyloctové kyseliny (výtěžek je 86 % teorie).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H, s), 2,6 (3H, s), 3,7 (2H, s) 7,1-7,7 (11H, m), 8,1 (1H, d,  $J=9$  Hz), 10,5 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

d) N-[3-Methyl-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b z fenylesteru připraveného podle příkladu 59c.

Teplota tání je 159 až 160 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,1 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,5 (2H, s) 6,15 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,0 (4H, m), 7,3 (1H, d,  $J=1,6$  Hz), 7,45 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz a 1,6 Hz), 7,6 (1H, d,  $J=8,5$  Hz), 10,4 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

Příklad 60

N-[2-Brom-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid  
a) 3-Brom-4-[(2-methylfenyl)karbonylamino]benzoová kyselina

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 43a z 4-amino-3-brombenzoové kyseliny a z chloridu 2-methylfenyl-octové kyseliny (výtěžek je 86 % teorie).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,1 (3H, s), 3,6 (2H, s), 6,9 (3H, m), 7,0 (1H, m) 7,75 (1H, m), 7,9 (1H, d,  $J=1,3$  Hz), 9,3 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 13,0 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

b) Fenyl-3-brom-4-[(2-methylfenyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a (výtěžek je 98 % teorie).

Teplota tání je 139 až 141 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,4 (3H, s), 3,9 (2H, s), 7,2-7,5 (9H, m), 8,1 (2H, m), 8,3 (1H, d,  $J=1,8$  Hz), 9,7 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

c) N-[2-brom-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (výtěžek je 41 % teorie).

Teplota tání je 125 až 127 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,2 (3H,s), 3,7 (2H,s), 6,3 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,1 (4H, m), 7,8 (1H, dd, J= 9 Hz a 2 Hz), 7,9 (1H, m), 8,1 (1H, d, J= 2 Hz), 9,5 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

Příklad 61

Nitromethyl-2-chlor-4-methoxyfenylketon

a) Fenyl-2-chlor-4-methoxybenzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a z 2-chlor-4-methoxybenzoové kyseliny (výtěžek je 77 % teorie).  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,8 (3H,s), 6,8 (1H, dd, J= 9 Hz a 2,5 Hz), 6,95 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,15 (3H,m), 7,3 (2H, m) 8,0 (1H, d, J= 9 Hz)

b) Nitromethyl-2-chlor-4-methoxyfenylketon

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b.  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,9 (3H,s), 6,4 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,1 (1H, dd, J= 9 Hz a 2,5 Hz), 7,2 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,9 (1H, d, J= 9 Hz)

Příklad 62

Nitromethyl-2-isopropylfenylketon

a) Fenyl-2-isopropylbenzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a z 2-(1-methylethyl)benzoové kyseliny (výtěžek je 85 % teorie).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (6H,m), 3,8 (1H,m), 7,1-7,25 (4H,m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,9 (1H, dd, J=8 Hz a 1,5 Hz)

b) Nitromethyl-2-isopropylfenylketon

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (kapalina).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (6H, m), 3,4 (1H, m), 5,7 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,2-7,5 (4H,m)

Příklad 63

N-[4-Chlor-3-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

a) 5-Chlor-2-[(2-methylfenyl)karbonylamino]benzoová kyselina

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 43a z 2-amino-5-chlorbenzoové kyseliny a z chloridu 2-methylfenyl-octové kyseliny (výtěžek je 75 % teorie).

Teplota tání je 224 až 226 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,3 (3H, s), 3,8 (2H, s), 7,2 (4H,m), 7,7 (1H, dd, J= 9 Hz a 2,5 Hz), 7,9 (1H, d, J= 2,5 Hz), 8,7 (1H, d, J= 9 Hz), 11,1 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 14,0 (1H, široké s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD).

b) Fenyl-5-chlor-2-[(2-methylfenyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a (výtěžek je 38 % teorie).

c) N-[4-Chlor-2-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b. Teplota tání je 128 až 130 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,4 (3H,s), 3,9 (2H,s), 6,5 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,4 (4H, m), 7,9 (1H, dd, J= 9 Hz a 2 Hz), 8,1

(1H, d, J= 2 Hz), 8,3 (1H, d, J= 9 Hz), 10,9 (1H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

#### Příklad 64

Nitromethyl-2-chlor-4-fenylthiofenylketon

a) Fenyl-2-chlor-4-(fenylthio)benzoát

Roztok 4,15 g (60,5 mmol) nitritu sodného ve 20 ml vody se přidá při teplotě 0 °C do suspenze 15 g (60,5 mmol) aminu, připraveného podle příkladu 12a, ve 12,1 ml 10N kyseliny chlorovodíkové.

Míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a reakční směs se neutralizuje nasyceným roztokem octanu sodného. Směs se v průběhu 15 minut vlije do roztoku o teplotě 70 až 80 °C obsahujícího 8 g (72,6 mmol) thiofenolu, 3,85 g (96 mmol) hydroxidu sodného a 25 ml vody. Na konci přidávání se reakční směs zahříváním udržuje po dobu jedné hodiny na teplotě 95 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za vakua. Zbytek se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla hexanu, čímž se získá oranžově žlutá kapalina (výtěžek je 31 % teorie).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,3-7,7 (12H,m), 8,1 (1H,m)

b) Nitromethyl-2-chlor-4-fenylthiofenylketon

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b. Teplota tání je 77 až 78 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,5 (2H,s), 7,3 (2H, m), 7,7 (5H,m), 7,95 (1H, d, J= 8,5 Hz)

Příklad 65

N-[(3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)-4-[(3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)aminokarbonyl]-3-fenylbutanamid

a) Fenyl-2-chlor-4-[[[3-chlor-4-(fenoxykarbonyl)fenyl]amino]-1,5-dioxo-3-fenylpentyl]amino]benzoát

Tato sloučenina se získá z aminu, připraveného způsobem podle příkladu 14, a z aminu podle příkladu 12a a z jedné poloviny ekvivalentu dichloridu 3-fenylglutarové kyseliny.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,8 (4H, m), 3,8 (1H, m), 7,1-7,6 (17H, m), 7,9 (2H, d, J=2 Hz), 8,1 (2H, d, J= 9 Hz), 10,4 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

b) N-[(3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)-4-[(3-chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)aminokarbonyl]-3-fenylbutanamid

Tato sloučenina se získá z aminu, připraveného způsobem podle příkladu 1b.

Teplota tání je 195 až 196 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,8 (4H, m), 3,8 (1H, m), 6,4 (4H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,3 (5H, m), 7,5 (2H, d, J= 9 Hz a 2 Hz), 7,9 (4H, m), 10,5 (s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD)

Příklad 66

Nitromethyl-2-chlor-4-fenylsulfinylfenylketon

a) Fenyl-2-chlor-4-(fenylsulfinyl)benzoát

Přidá se 5 ml (40 mmol) 70% terc.-butylhydroperoxidového roztoku ve vodě do suspenze 2 g (5,9 mmol) sloučeniny připravené podle příkladu 64a v 60 ml vody. Reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě 70 °C po dobu 32 hodin. Po ochlazení se peroxidy rozruší přidáním roztoku 10 g metabisulfitu sodného ve 100 ml vody. Po míchání po dobu dvou hodin a negativní

kontrole na peroxidy se reakční směs extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného ve vodě a vysuší se síranem sodným. Po odpaření dichlormethanu se čistí bleskovou chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (4:1), čímž se získá 0,1 g bezbarvého oleje (výtěžek je 4 % teorie).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,1 (3H, m), 7,2 - 7,4 (5H, m), 7,7 (3H, m), 7,8 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 8,0 (1H, m)

b) Nitromethyl-2-chlor-4-fenylsulfinylketon

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b (olej).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 6,4 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 6,8 (3H, m), 7,2 (2H, m), 7,6 (3H, m)

Příklad 67

Nitromethyl-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenyl)keton

a) Fenyl-4-chlor-2-trifluormethoxybenzoát

V hermeticky uzavřené ocelové nádobě se směs 21,5 g (112 mmol) chloridu 4-chlor-2-hydroxybenzoové kyseliny, 59,8 g (336 mmol) fluoridu antimonitého, 3,2 g fluoridu antimoničného a 258 ml tetrachlormethanu udržuje zahříváním na teplotě 175 °C po dobu šesti hodin. Reakční směs se ochladí a vyjme se do přibližně tří litrů dichlormethanu. Organická fáze se promyje vodou. Vytvořená sraženina se promyje dichlormethanem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentrují se, čímž se získá 19,2 g černé kapaliny, které se dále používá bez čištění.

Smísí se 19,2 g získané sloučeniny s 90 ml toluenu, se 75 ml thionylchloridu a s několika kapkami dimethylformamidu a

míchá se po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Reakční prostředí se zkoncentruje ve vakuu. Získaný zbytek se zředí 200 ml dichlormethanu a přidá se do směsi 9,8 g fenolu, 16,2 g triethylaminu a 100 ml dichlormethanu. Míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a reakční směs se vlije do směsi ledu a kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Zbytek se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému hexan/ethylacetát (4:1), čímž se získá 9,2 g oranžově zbarvené kapaliny (výtěžek je 37 % teorie).

b) Nitromethyl-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenyl)keton

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b v podobě pastovité pevné látky.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,7 (2H, s, zaměnitelné s  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ), 7,3-7,5 (2H, m), 8,0 (1H, d,  $J=9$  Jz)

Příklad 68

N-[2-(3-Chlor-4-nitromethylkarbonyl)fenyl]-2-methylbenzensulfonamid

a) Ethyl-2-chlor-4-(kyanomethyl)benzoát

Po kapkách se přidává 3,1 g (11,2 mmol) ethyl-4-brommethyl)-2-chlorbenzoátu do roztoku 0,94 g (14,3 mmol) kyanidu draselného, 3,75 ml vody a 8,8 ml ethanolu a reakční směs se zahřeje pod zpětným chladičem. Po vaření pod zpětným chladičem po dobu tří hodin se reakční prostředí vlije do 200 ml vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou nasycenou chloridem sodným. Získaný olej po zkoncentrování organické fáze se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla gradientu hexan/ethylacetát (1:0 až 1:1), čímž se

získá 0,4 g hnědé pevné látky (výtěžek je 16 % teorie).

Teplota tání je 60 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (3H, t, J=7 Hz), 3,8 (2H, s), 4,5 (2H, q, J=7 Hz), 7,1 (1H, m), 7,5 (1H, d), 7,9 (1H, d)

b) Ethyl-4-(2-aminoethyl)-2-chlorbenzoát

Směs 1,9 g (8,5 mmol) ethyl-2-chlor-4-(kyanomethyl)benzoátu, 0,5 g Raneyova niklu v 70 ml methanolu obsahujícího několik ml kapalného amoniaku se podrobuje působení vodíku za tlaku 0,6 kPa při teplotě 50 °C po dobu pět hodin a pak při teplotě 80 °C po dobu 4,5 hodin. Po filtraci se získá 1,5 g oleje (výtěžek je 77 % teorie).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (3H, t, J=7 Hz), 1,7 (2H, široké s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 2,6-3,0 (4H, m), 4,3 (2H, q, J=7 Hz), 7,0 (1H, m), 7,2 (1H, m), 7,6 (1H, d, J = 6,3 Hz)

c) Ethyl-2-chlor-4-[2-(2-methylfenylsulfonylamino)ethyl]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 32c v podobě oleje (výtěžek je 43 % teorie).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (3H, t, J = 7 Hz), 2,4 (3H, s), 2,7 (2H, m), 3,1 (2H, m), 4,3 (2H, q, J = 7 Hz), 4,4 (1H, široké s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 6,9 (1H, m), 7,0 (1H, m), 7,1-7,4 (3H, m), 7,7 (1H, m), 7,8 (1H, dd, J = 8 Hz a 1,25 Hz)

d) 2-Chlor-4-[2-(2-methylfenylsulfonylamino)ethyl]benzoová kyselina

Směs 1 g (2,6 mmol), ethylesteru, shora připraveného, 18 ml methanolu, 18 ml vody a 0,2 g (5,2 mmol) pelet hydroxidu sodného se zahříváním udržuje na teplotě 40 °C po dobu čtyř hodin. Po odpaření methanolu a přidání 30 ml vody se reakční směs promyje dichlormethanem. Vodná fáze se okyselí, čímž se

získá 0,675 g bílé sraženiny (výtěžek je 72 % teorie).

Teplota tání je 122 až 124 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,3 (3H, s), 2,7 (2H, m), 3,0 (2H, m), 7,0-7,8 (8H, m, přičemž 1H je zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 13,1 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ),

e) Fenyl-2-chlor-4-[2-(2-methylfenylsulfonylamino)ethyl]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1a jako celek v podobě oleje (výtěžek je 61 % teorie).

NMR ( $CDCl_3$ ): 2,4 (3H, s), 2,7 (2H, m), 3,2 (2H, m), 4,1 (1H, m, zaměnitelné s  $D_2O$ ), 7,0-8,0 (12H, m)

f) N-[2-(3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl)ethyl]-2-methylbenzensulfonamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b v podobě oleje.

NMR ( $CDCl_3$ ): 2,5 (3H, s), 2,7 (2H, t,  $J = 5$  Hz), 3,2 (2H, t,  $J = 5$  Hz), 4,4 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 5,8 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,0-7,5 (5H, m), 7,6 (1H, m) 7,9 (1H, m)

#### Příklad 69

N-[3-Brom-4-nitromethylkarbonylfenyl]-2-methylfenylacetamid

a) 2-Brom-4-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoová kyselina

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 43 ze 4-amino-2-brombenzoové kyseliny (výtěžek je 23 % teorie).

K rozkladu dochází při teplotě 205 °C.

NMR ( $DMCO-d_6$ ): 2,4 (3H, s), 3,9 (2H, s), 7,2 (4H, m), 7,6 (1H, dd,  $J = 9$  Hz a 2 Hz), 7,9 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 8,2 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 10,7 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 13,0 (1H, široké s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## b) Fenyl-2-brom-4-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 14a v podobě oleje (výtěžek je kvantitativní).

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,0 (3H, s), 3,7 (2H, s), 6,8-7,3 (9H, m), 7,5 (1H, dd,  $J = 8$  Hz a 2 Hz), 7,8 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,0 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 10,5 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## c) Fenyl-2-brom-4-[(2-methylbenzyl)karbonylamino]benzoát

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b v podobě oleje.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 2,4 (3H, s), 3,8 (2H, s), 6,5 (2H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ ), 7,2-7,6 (4H, m), 7,8 (1H, dd,  $J = 9$  Hz a 2 Hz), 8,0 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 8,3 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 10,9 (1H, s, zaměnitelné s  $CF_3COOD$ )

## Příklad 70

N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-N-isopropylbenzensulfonamid

## a) Fenyl-2-chlor-4-[(isopropyl)(fenylsulfonyl)amino]benzoát

Přidá se 10,1 g (25,5 mmol) hydridu sodného (55% v oleji) do roztoku 9,9 g (25,5 mmol) sloučeniny připravené podle příkladu 32a, ve 100 ml dimethylformamidu. Míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přidá se 9,4 g (76,5 mmol) 2-brompropanu a reakční prostředí se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a zahříváním se udržuje na teplotě 60 °C po dobu 34 hodin. Přidá se 5,1 ml (51 mmol) 2-jodpropanu. Reakční směs se zahříváním udržuje po dobu čtyř hodin na teplotě 60 °C a vlije se do směsi vody, ledu a kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší a zkoncentruje se za získání oleje. Olej se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla

dichlormethanu, čímž se získá 1,9 g bělavých krystalů (výtěžek je 17 % teorie).

Teplota tání je 120 °C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 1,0 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,4 (1H,m), 7,1-7,9 (12H,m), 8,0 (1H, d,  $J = 8$  Hz)

b) N-[3-Chlor-4-nitromethylkarbonylfenyl]-N-isopropylbenzen-sulfonamid

Tato sloučenina se získá způsobem podle příkladu 1b z fenylesteru připraveného způsobem podle příkladu 65a v podobě oleje.

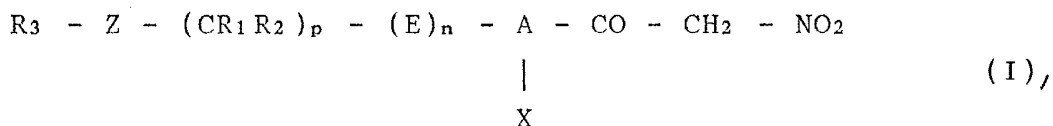
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 (6H, d,  $J = 7$  Hz), 4,5 (1H, q,  $J = 7$  Hz), 5,8 (2H, s, zaměnitelné s CF<sub>3</sub>COOD), 7,0 (1H, dd,  $J = 9$  Hz a 2 Hz), 7,15 (1H,m) 7,35-7,7 (6H, m)

#### Technická využitelnost

Derivát nitromethylketonu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků k inhibici aldózreduktázy a určených zvláště k ošetřování diabetických komplikací, jako jsou oční zákal, retinopatie, neuropatie, nefropatie a vaskulární onemocnění.

# P A T E N T O V É      N Á R O K Y

## 1.      Sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

A      arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, nebo popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku,

X      atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a trifluormethoxy skupinu,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku, trifluormethylovou, alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> spolu vytvářejí alkylenový řetězec  $-(CH_2)_r-$ , kde znamená 2, 3 nebo 4,

p      0, 1, 2, 3, 4 a 5,

Z      vazbu, dvouvalentní skupinu  $-CO-NH-$ , přičemž je karbonylová skupina vázána na R<sub>3</sub>, dvouvalentní skupinu  $-SO_2-NH-$ , přičemž je sulfonylová skupina vázána na R<sub>3</sub>, skupinu alkenylenovou se 2 až 7 atomy uhlíku, atom síry, sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu,

R<sub>3</sub>      atom vodíku, atom halogenu, skupinu trialkylsilylovou

s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu arylovou se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, skupinu cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku popřípadě substituovanou jednou nebo několika stejnými nebo různými skupinami Y, nebo  $R_3$  znamená skupinu indanylovou, 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yllovou, 1,3-benzodioxolylovou, 2-oxopiperidinylovou nebo 2-[(4-nitromethylkarbonyl-3-chlorfenyl)aminokarbonyl]-1-(fenyl)ethylovou,

Y atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, karboxyskupinu, skupinu karbamoylovou, alkylkarbamoylovou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylkarbamoylovou s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, skupinu cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku, sulfoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, skupinu alkylsulfinylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylthiokarbonylovou

se 2 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku,

E dvouvaznou skupinu ze souboru zahrnujícího

- i) skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4$ , kde znamená  $\text{R}_4$  skupinu  $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_5$ , kde znamená  $q$  0 nebo 1 a  $\text{R}_5$  atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě aromatickou tří až deseti člennou heterocyklickou skupinu, ve které jedno až čtyři místa jsou obsazena stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku nebo  $\text{R}_3$  a  $\text{R}_5$  vytvářejí vazbu,
- ii) skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ , přičemž je sulfonylová skupina vázána na  $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p-$  a  $\text{R}_4$  má shora uvedený význam,
- iii) skupinu  $-\text{NR}_4-$ , kde  $\text{R}_4$  má shora uvedený význam,
- iv) skupinu  $-\text{CH}=\text{N}-$ , přičemž je atom dusíku vázán na skupinu
- A
- v) atom kyslíku a

n 0 nebo 1,

za podmínky, že  $-\text{A}(\text{X})-(\text{E})_n-(\text{CR}_1\text{R}_2)_p-\text{Z}-\text{R}_3$  neznámá skupinu halogenfenylovou, methylfenylovou, dichlorfenylovou, dimethylfenylovou, 4-ethoxy-2-methylaminofenylovou, methylindolylovou, dimethylindolylovou, 2-hydroxyfenylovou, substituovanou skupinou  $\text{X}$  a popřípadě substituovanou 2-fluorfenylovou skupinu jak shora uvedeno a za podmínky, že v případě, kdy  $\text{A}$  znamená pyridylovou skupinu,  $\text{X}$  methylovou skupinu a  $n$  1, neznámá  $\text{E}$  skupinu  $-\text{NR}_4-$

a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými zásadami.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená  $\text{A}$  fenylovou skupinu,  $n$  a  $p$  0,  $\text{Z}$  vazbu a  $\text{R}_3$  atom vodíku.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ .

4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A fenylovou skupinu, n a p 1, E skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ ,  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  atom vodíku a Z vazbu.

5. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ .

6. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A fenylovou skupinu, n 1 a E skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , p O a Z dvou-vaznou skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ , přičemž skupina  $\text{SO}_2$  je vázána na  $\text{R}_3$ .

7. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A aromatickou heterocyklickou skupinu,

8. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A naftylovou skupinu.

9. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená n 1 a E atom kyslíku.

10. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-2-methylfenylacetamid,  
N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-2-trifluormethylfenyl-  
acetamid,

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]fenylacetamid,

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-2-chlorfenylacetamid,

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-4-chlorbenzamid,

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-4-chlorbenzensulfamid,

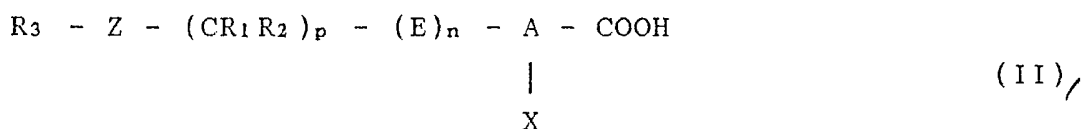
N-[4-chlor-3-(nitromethylkarbonylfenyl)]benzensulfamid,

N-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]benzensulfamid,

1-[3-chlor-4-(nitromethylkarbonylfenyl)]-3-fenylsulfonyl)močovinu,

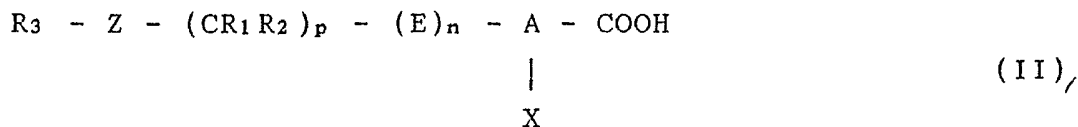
nitromethyl-2-trifluormethoxyfenylketon,  
 nitromethyl-3-methyl-2-theinylnketon,  
 4-methyl-N-[2-nitromethylkarbonyl-3-methylbenzo[b]thien-5-yl]-  
 benzensulfamid,  
 nitromethyl-2-methyl-1-naftylketon,  
 nitromethyl-3-chlor-2-naftylketon,  
 nitromethyl-6-methoxy-5-trifluormethyl-1-naftylketon.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II

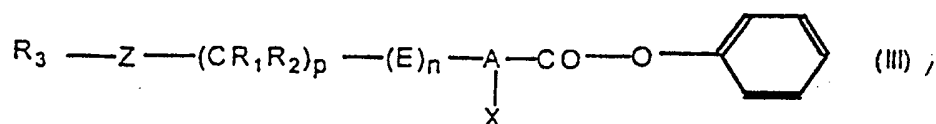


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $E$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $A$  a  $X$  mají význam uvedený v nároku 1, se směsí nitromethanu a dialkylkyanofosfonátu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, v přítomnosti zásady.

12. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se  
 i) nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



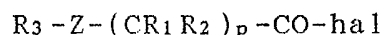
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $E$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $A$  a  $X$  mají význam uvedený v nároku 1, s thionylchloridem nebo s fosforylchloridem v přítomnosti fenolu za získání odpovídajícího fenylesteru obecného vzorce III



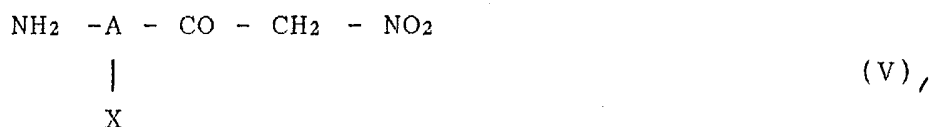
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $E$ ,  $n$ ,  $p$  a  $A$  mají shora uvedený význam a  
ii) podle odstavce i) získaný fenylester se nechává reagovat s nitromethanem v přítomnosti zásady za získání sloučeniny obecného vzorce I.

13. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

i) v případě, kdy  $n$  znamená 1 a  $E$  skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , se nechává reagovat halogenid kyseliny obecného vzorce

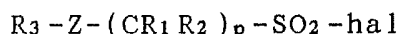


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1, a  $\text{hal}$  znamená atom halogenu, s aminem obecného vzorce V



kde  $A$  a  $X$  mají v nároku 1 uvedený význam, nebo

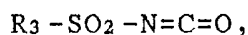
ii) v případě, kdy  $n$  znamená 1 a  $E$  skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$  se nechává reagovat sulfonylhalogenid obecného vzorce



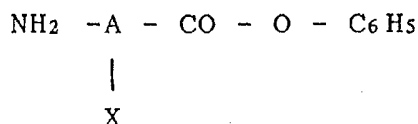
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1 a  $\text{hal}$  znamená atom halogenu, s aminem obecného vzorce V, shora definovaným.

14. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená  $Z$  skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ ,  $p$  nulu,  $n$  1 a  $E$  skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , v y z n a č u j í c í s e t í m , že

a) nechává se reagovat ixokyanát obecného vzorce



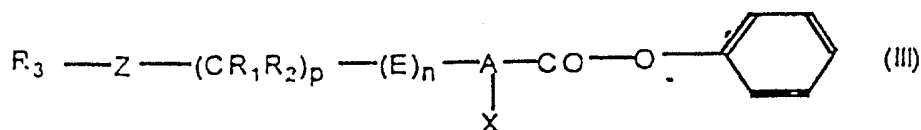
kde  $R_3$  má význam uvedený v nároku 1, s aminem obecného vzorce



kde A a X mají v nároku 1 uvedený význam,

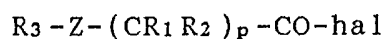
- b) a fenylester, získaný ve stupni (a) se nechává reagovat s nitromethanem v přítomnosti zásady za získání sloučeniny obecného vzorce I.

15. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m , že  
a) se připravuje fenylester obecného vzorce III

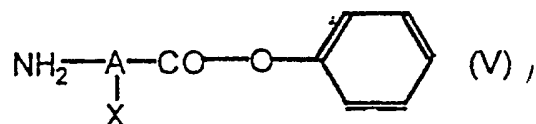


po sobě následujícími stupni i) až v)

- i) v případě, kdy znamená n 1 a E skupinu  $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ , se halogenid kyseliny obecného vzorce

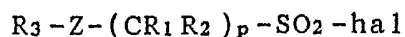


kde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , Z a p mají význam uvedený v nároku 1 a hal znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V,



kde A a X mají v nároku 1 uvedený význam, nebo

- ii) v případě, kdy znamená n 1 a E skupinu  $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ , se sulfonylhalogenid kyseliny obecného vzorce



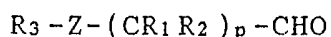
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1 a  $hal$  znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným nebo

- iiv) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-NR_4-$ , se sloučenina obecného vzorce



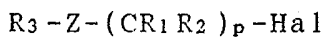
kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1 a  $hal$  znamená atom halogenu, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným nebo

- iv) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-CH=N-$ , se aldehyd obecného vzorce

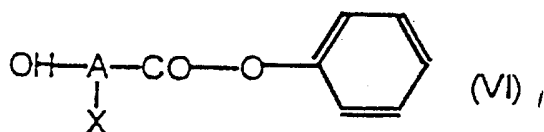


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným nebo

- v) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E atom kyslíku, se sloučenina obecného vzorce

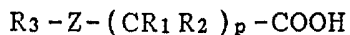


kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1 a  $hal$  znamená atom halogenu, nechává reagovat s alkoholem obecného vzorce VI



kde A a X mají význam uvedený v nároku 1, nebo

- vi) v případě, kdy znamená  $n$  1 a E skupinu  $-CO-NR_4$ , se kyselina obecného vzorce



kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  a  $p$  mají význam uvedený v nároku 1, nechává reagovat s aminem obecného vzorce V, shora definovaným, a

b) fenylester získaný ve stupni (a) se nechává reagovat s nitromethanem v přítomnosti zásady za získání sloučeniny obecného vzorce I.

16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 10 spolu s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že je v podobě tablet s bezprostředním uvolňováním, tablet s řízeným uvolňováním, želatino-vých kapslí, vstříkovatelných roztoků, krému nebo očních kapek.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 10 pro výrobu léčiva určeného k inhibici aldózreduktázy.

19. Použití podle nároku 18 pro výrobu léčiva určeného k o-šetřování diabetických komplikací, jako jsou oční zákal, reti-nopatie, neuropatie, nefropatie a vaskulární onemocnění.