

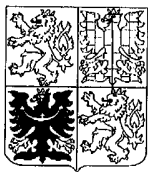
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 930

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.03.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/189704**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 37/07

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Bradley Stuart Edward, Birmingham, GB;

Kitchin John, Birmingham, GB;

Wynne Graham Michael, Birmingham, GB;

(74) Zástupce:

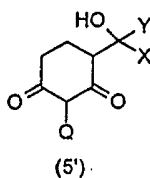
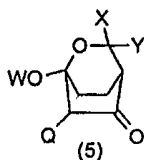
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy derivátů resorcinolu

(57) Anotace:

Způsob přípravy 4- substituovaných derivátů resorcinolu a sloučenin, které jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu uvedených derivátů resorcinolu vyznačený tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5') s báží.



Způsob přípravy derivátů resorcinolu

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu přípravy 4-substituovaných derivátů resorcinolu.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že deriváty resorcinolu jsou použitelné k různým účelům. Například v kosmetice se deriváty resorcinolu používají jako prostředky pro zesvětlení kůže. Použití derivátů resorcinolu jako prostředků pro zesvětlení kůže je popsáno v evropské patentové přihlášce EP 904,774, publikované 31. března 1999; v U.S. patentu č.5,468,472 udělenému k 21. listopadu 1995; v U.S. patentu č.5,399,785 udělenému k 21. března 1995; v evropské patentové přihlášce EP 623,339, publikované 9. listopadu 1994; v JP 5-4905, publikovaném 14. ledna 1993; a v evropské patentové přihlášce EP 341,664, publikované 15. listopadu 1989.

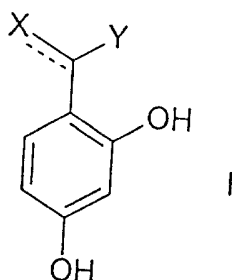
Deriváty resorcinolu se rovněž používají jako prostředky proti lupům (JP 4-169516, publikovaný 17. června 1992); jako prostředky proti akné (JP 4-169511, publikovaný 17. června 1992); jako potenciátory antimikrobiálních prostředků (U.S. patent č.4,474,748, udělený k 2. říjnu 1984); jako prostředky proti hnědnutí potravin (U.S. patent č.5,304,679 udělený k 19. dubnu 1994); a při přípravě vývojek pro barevnou fotografii (U.S. patent č.3,756,818, udělený k 4. září 1973).

Předložený vynález poskytuje zlepšený způsob přípravy 4-substituovaných derivátů resorcinolu. Vynález dále poskytuje sloučeniny, které jsou vhodné jako meziprodukty při přípravě

uvedených derivátů resorcinolu a rovněž způsoby přípravy uvedených meziproduktových sloučenin. Zlepšený způsob přípravy podle vynálezu umožňuje snadnější provedení při přípravě derivátu resorcinolu ve velkých množstvích než umožňují standardní způsoby. Kromě toho se uvedeným zlepšeným způsobem dosáhne vyššího výtěžku než při použití standardních způsobů.

Podstata vynálezu

Vynález zahrnuje způsob přípravy derivátu resorcinolu obecného vzorce (I):

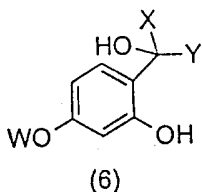


nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde přerušovaná linie znamená případnou dvojnou vazbu v uvedené poloze, a X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh; a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená každý substituent kterým je možné uvedené skupiny substituovat jestliže způsob podle vynálezu je možné použít k přípravě takto konkrétně substituovaného derivátu resorcinolu.

Ve výhodném provedení vynálezu Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl-; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-; a ketal.

Vynález zahrnuje rovněž různé sloučeniny které jsou vhodné jako meziprodukty k použití ve způsobu podle vynálezu a

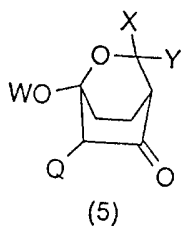
způsoby jejich přípravy. Specificky vynález zahrnuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (6)



kde W znamená vodík nebo chránicí skupinu;

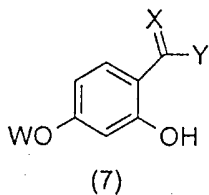
kde X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh; a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená má výše uvedený význam;

zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



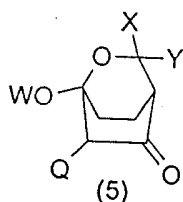
kde Q znamená halogen, s bází za vzniku sloučeniny obecného vzorce (6). Ve výhodném provedení Q znamená brom, jod, nebo chlor; ještě výhodněji Q znamená brom nebo jod; a nejvýhodněji Q znamená brom.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (7)



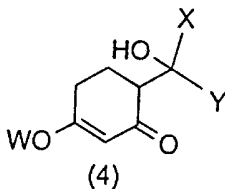
kde W, X a Y mají význam uvedený výše;

zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



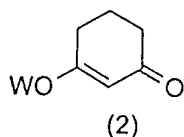
kde Q má výše uvedený význam, s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7).

Ve výhodném provedení se sloučenina obecného vzorce (5) připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (4)

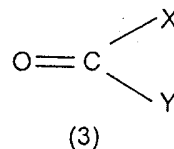


kde W, X a Y mají výše uvedený význam, s halogenačním prostředkem, kde halogen odpovídá Q ve sloučenině obecného vzorce (5). Ve výhodném provedení Q znamená brom a sloučenina obecného vzorce (5) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (4) s bromačným prostředkem jako je např. N-bromsukcinimid.

Podle dalšího výhodného provedení se sloučenina obecného vzorce (4) připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (2)

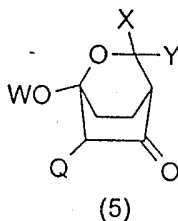


se sloučeninou obecného vzorce (3)

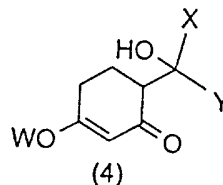


kde W, X a Y mají význam uvedený výše, v přítomnosti baze za vzniku sloučeniny obecného vzorce (4).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (5)

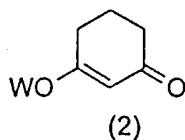


kde Q, W, X a Y mají výše uvedený význam, zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (4)

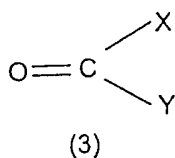


s halogenačním prostředkem jak je popsáno výše za tvorby sloučeniny obecného vzorce (5).

Ve výhodném provedení se sloučenina obecného vzorce (4) připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (2)

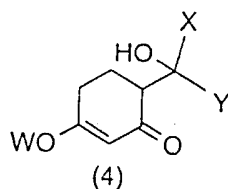


se sloučeninou obecného vzorce (3)



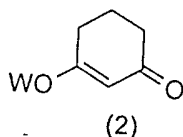
kde W, X a Y mají výše uvedený význam, v přítomnosti
baze, kde uvedená reakce vede k tvorbě sloučeniny obecného
vzorce (4).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny
obecného vzorce (4)

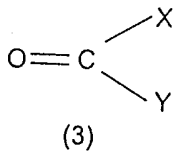


kde W, X a Y mají výše uvedený význam;

zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (2)

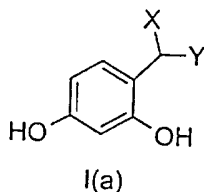


se sloučeninou obecného vzorce (3)



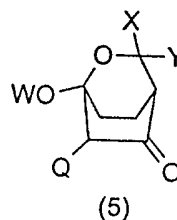
v přítomnosti baze, za tvorby sloučeniny obecného vzorce
(4).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny
obecného vzorce I(a)

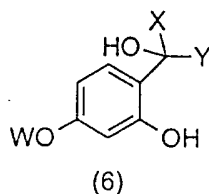


kde X a Y mají výše uvedený význam, který zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bazí, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6); a

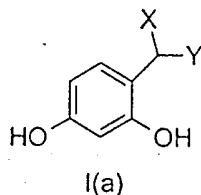


b) pokud W znamená H, redukci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

c) pokud W znamená chránicí skupinu, redukci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) a sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

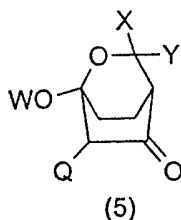
Ve výhodném provedení se redukce sloučeniny obecného vzorce (6) na sloučeninu obecného vzorce I(a) provede reakcí s triethylsilanem v přítomnosti Lewisovy kyseliny nebo alternativním způsobem s použitím hydrogenace za standardních podmínek.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)

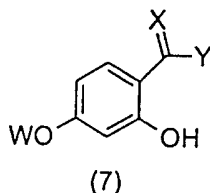


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



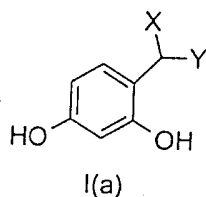
kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bází, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



b) pokud W znamená H, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

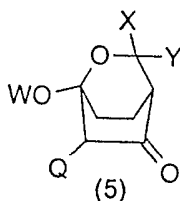
c) pokud W znamená chránicí skupinu, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) a sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)

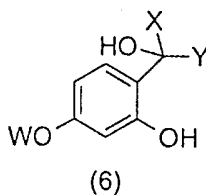


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

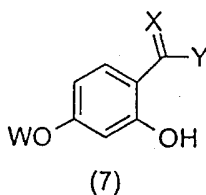
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bází, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6);



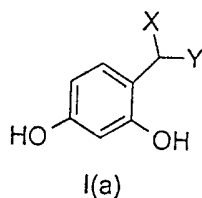
b) reakci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bází za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



c) pokud W znamená H, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

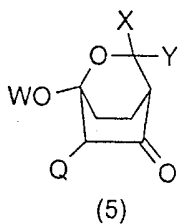
d) pokud W znamená chránicí skupinu, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) a sejmutí chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)

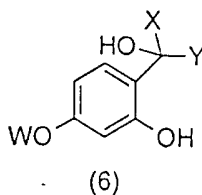


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

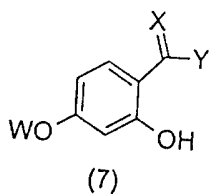
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bazí, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6);

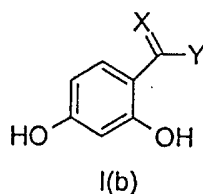


b) reakci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



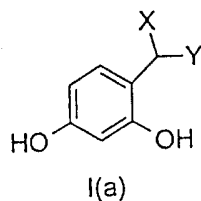
c) pokud W znamená H, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

d) pokud W znamená chránicí skupinu, sejmutí chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce (7) za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b)



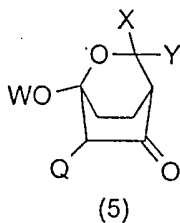
a hydrogenaci vzniklé sloučeniny I(b) na sloučeninu obecného vzorce I(a).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)

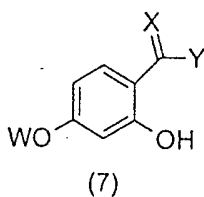


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)

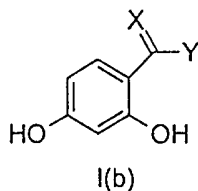


kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s' bazí, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



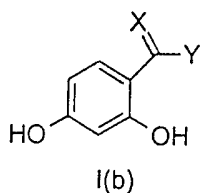
b) pokud W znamená H, hydrogenací vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

c) pokud W znamená chránicí skupinu, sejmutí chránicí skupiny ze vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za tvorby sloučeniny I(b)



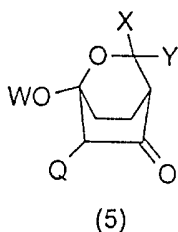
a hydrogenací vzniklé sloučeniny I(b) na sloučeninu obecného vzorce I(a).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(b)

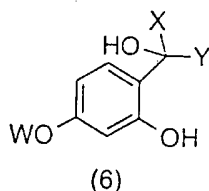


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

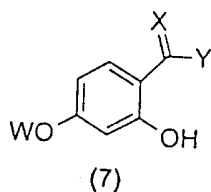
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bazí, za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6);

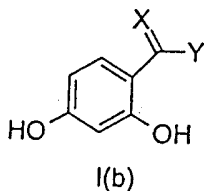


b) reakci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b) v případě kdy W znamená H a sloučeniny obecného vzorce (7) v případě kdy W znamená chránicí skupinu; a



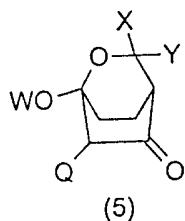
c) pokud W znamená chránicí skupinu, sejmutí chránicí skupiny z vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I(b).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(b)

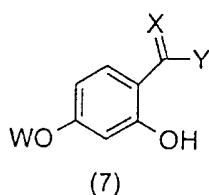


kde X a Y mají výše uvedený význam; který zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5)

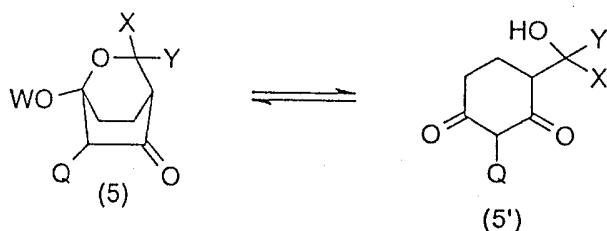


kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají význam uvedený výše, s bazí, za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b) v případě kdy W znamená H a sloučeniny obecného vzorce (7) v případě kdy W znamená chránicí skupinu; a



b) pokud W znamená chránicí skupinu, tak sejmutí chránicí skupiny ze vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I(b).

Jak je níže objasněno v popisu schématu 1, pokud W znamená H může sloučenina obecného vzorce (5) existovat v následující rovnováze se sloučeninou obecného vzorce (5').

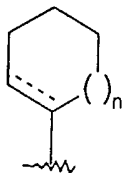


kde pokud W znamená H může sloučenina obecného vzorce (5') vzniknout přímo ze sloučeniny obecného vzorce (4). Ve všech způsobech přípravy uvedených v tomto popisu kde W znamená H a kde se používá sloučenina vzorce (5), lze místo ní použít sloučeninu vzorce (5') za stejných podmínek, tj. použít ji k přípravě sloučenin obecných vzorců (6) nebo (7). Vynález

tedy rovněž poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (5') zpracováním sloučeniny obecného vzorce (4) kde W znamená H s halogenačním prostředkem za vzniku sloučeniny obecného vzorce (5').

Různé způsoby podle vynálezu popsané výše jsou zahrnuté ve schématu 1 uvedeném níže.

Ve výhodném provedení, které však vynález nijak neomezuje, X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří (C₅-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh následující struktury:



kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3, kde uvedený (C₅-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh je případně substituovaný a kde přerušovaná linie znamená případnou dvojnou vazbu v dané poloze. V provedení, které však vynález nijak neomezuje, je (C₅-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh substituovaný jedním až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z má význam uvedený výše.

Ve výhodném provedení X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklohexylový nebo cyklohexenylový kruh, nejvýhodněji cyklohexylový kruh.

V dalším výhodném provedení X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklopentylový nebo cyklopentenylový kruh, nejvýhodněji cyklopentylový kruh.

V dalším výhodném provedení (C_5-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh není substituovaný.

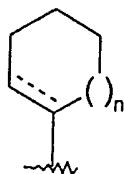
V dalším výhodném provedení (C_5-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh je monosubstituovaný. Ještě výhodněji X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří monosubstituovaný cyklohexylový kruh nebo monosubstituovaný cyklopentylový kruh.

V dalším výhodném provedení je (C_5-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh disubstituovaný. Ještě výhodněji X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří disubstituovaný cyklohexylový kruh nebo disubstituovaný cyklopentylový kruh.

Pokud X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklohexylový kruh nebo cyklohexenylový kruh, je uvedený kruh výhodně substituovaný v poloze 3- nebo v poloze 4-, a nejvýhodněji v poloze 4-.

Pokud X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklopentylový kruh nebo cyklopentenyllový kruh, je uvedený kruh výhodně substituovaný v poloze 3-.

V dalším výhodném provedení X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu:



která je substituovaná jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z má výše uvedený význam; a

kde n znamená 0, 1 nebo 2.

V dalším výhodném provedení n znamená 0 nebo 1.

V dalším výhodném provedení n znamená 0; a přerušovaná linie znamená dvojnou vazbu v uvedené poloze.

V dalším výhodném provedení n znamená 1.

V dalším výhodném provedení je kruh vzniklý z X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené substituovaný OH, =O, =NOH, CH₂OH nebo



nebo jejich kombinací.

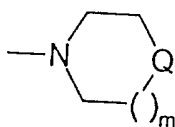
V dalším výhodném provedení n znamená 0; kruh vzniklý z X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené je substituovaný =NOH; a přerušovaná linie znamená dvojnou vazbu v uvedené poloze.

V dalším výhodném provedení n znamená 1; kruh vzniklý z X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené je substituovaný OH, =O, =NOH, CH₂OH nebo



nebo jejich kombinací.

Jestliže Z znamená (C₂-C₉)heterocykloalkylovou skupinu, výhodně znamená skupinu obecného vzorce:



kde m znamená 0, 1 nebo 2 a

Q znamená CH_2 , NR^2 , O, S, SO nebo SO_2 .

V dalším výhodném provedení X a Y společně s atom uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklohexylový, cyklohexenylový, cyklopentylový nebo cyklopentenylový kruh který je monosubstituovaný Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující OH, $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $\text{R}^2\text{ON}=\text{}$, $\text{R}^2\text{ON}=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $\text{R}^2\text{ON}=\text{CR}^2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $-\text{NR}^2(\text{OR}^2)$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{N}-$, a $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklohexylový nebo cyklopentylový kruh který je monosubstituovaný Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující OH, $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $\text{R}^2\text{ON}=\text{}$, $\text{R}^2\text{ON}=(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $\text{R}^2\text{ON}=\text{CR}^2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$, $-\text{NR}^2(\text{OR}^2)$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{N}-$, a $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení Z znamená OH.

V dalším výhodném provedení Z znamená $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

V dalším výhodném provedení Z znamená $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-$.

V dalším výhodném provedení Z znamená $R^2ON=$,
 $R^2ON=(C_1-C_6)\text{alkyl}$, nebo $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)\text{alkyl}-$.

V dalším výhodném provedení Z znamená $R^2ON=$.

V dalším výhodném provedení Z znamená $-NR^2(OR^2)$.

V dalším výhodném provedení Z znamená $R^4S(O)_2R^5N-$.

V dalším výhodném provedení Z znamená
 $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)\text{alkyl}-$.

Podle dalšího provedení, které však vynález nijak
neomezuje, lze způsob podle vynálezu použít k přípravě
sloučeniny ze skupiny zahrnující:

- 4-cyklohexylresorcinol;
- 4-cyklopentylresorcinol;
- 4-(2,4-dihydrofenyl)cyklohexanol;
- 4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon;
- 4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;
- O-methyl-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;
- O-benzyl-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;
- 3-(2,4-dihydroxyfenyl)-2-cyklohexen-1-on;
- ($\pm$)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon;
- 3-(2,4-dihydroxyfenyl)-2-cyklohexen-1-on-oxim;
- ($\pm$)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;
- ($\pm$)-4-[3-(1-piperaziny)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
- ($\pm$)-N-[3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]methansulfonamid;
- ($\pm$)-4-[3-(hydroxymethyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
- ($\pm$)-4-[3-(hydroxyamino)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
- cis/trans-4-[4-(hydroxymethyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;

cis/trans-4-(4-hydroxy-4-methylcyklohexyl)-1,3-benzendiol;

(±)-O-methyl-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)-1-methylcyklohexanol;

(±)-O-benzyl-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon-oxim;

3-(2,4-dihydroxyfenyl)-2-cyklopentenon-oxim;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklopentanon;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklopentanon-oxim;

4-(2,4-dihydroxyfenyl)-3-cyklohexen-1-on;

cis/trans-N-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetamid;

cis-N-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]-1-butansulfonamid;

trans-N-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]-methansulfonamid;

cis-N-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]methansulfonamid;

4-[4-(4-hydroxyfenyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;

cis/trans-methyl[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetát;

trans-methyl[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetát;

cis-methyl[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetát;

trans-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]octová kyselina;

cis-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]octová kyselina;

cis/trans-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]octová kyselina;

cis/trans-[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetonitril;

cis/trans-4-[4-(2-aminoethyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;

(±)-4-(3,3-difluorcyklohexyl)-1,3-benzendiol;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexankarboxamid;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)-N-hydroxycyklohexankarboxamid;

(±)-3-(2,4-dihydroxyfenyl)-N-ethylcyklohexankarboxamid;

(±)-4-[3-hydroxy-3-(hydroxymethyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;

(±)-N-[3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]acetamid;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl)-4-(dimethyl-
amino)benzoát;
cis/trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexankarboxylová
kyselina;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-ethylkarbamát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-
-cyklohexylkarbamát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-
-terc.butylbenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-fluorbenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-trifluormethyl-
benzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-methoxybenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-methylbenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-4-chlorbenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-3,4-
-dimethylbenzoát;
trans-4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl-3,4-
-dichlorbenzoát;
trans-4-[4-(fenylsulfanyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
trans-4-[4-fenylsulfonyl)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
[4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexyl]methylpropionát;
ethyl-4-(2,4-dihydroxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-
karboxylát;
cis/trans-4-[4-(hydroxyamino)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
trans-4-[4-(methoxyamino)cyklohexyl]-1,3-benzendiol;
a její farmaceuticky přijatelné soli.

Výraz "derivát resorcinolu" použitý v tomto textu znamená resorcinolový kruh substituovaný v poloze 4-, který je znázorněný obecným vzorcem (I).

Výraz "alkyl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, jednomocné uhlovodíkové radikály s přímými, rozvětvenými nebo cyklickými řetězci nebo s jejich kombinacemi, které mohou nebo nemusí být substituované. Veškeré substituenty nebo funkční skupiny na alkylové skupině, pokud se uvádí v tomto popisu, mohou být v kterékoli poloze alkylové skupiny, kde tato substituce je možná.

Výraz "aryl" použitý v tomto textu znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, OH, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-((C₁-C₆)alkyl)amino, nitro, kyan a trifluormethyl. Všechny substituenty nebo funkční skupiny na arylové skupině mohou být v kterékoli poloze arylové skupiny.

Výraz "jeden nebo více substituentů" použitý v tomto textu znamená počet substituentů od jednoho až do maximálního možného počtu podle počtu dostupných vazebných míst.

Výraz "halogen" použitý v tomto textu zahrnuje halogen a pokud není uvedeno jinak zahrnuje chlor, fluor, brom a jod.

Výraz "acyl" použitý v tomto textu znamená, pokud není uvedeno jinak, radikál obecného vzorce RCO, kde R znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, aryl, arylalkyl nebo arylalkyloxy a výrazy "alkyl" a "aryl" mají výše uvedený význam.

Výraz "acyloxy" použitý v tomto textu znamená skupinu O-acyl, kde "acyl" má výše uvedený význam.

Výraz "(C₂-C₉)heterocykloalkyl" použitý v tomto textu znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyrrolidiny, tetrahydrofuran, dihydrofuran, tetrahydropyran, pyran, thiopyran, aziridin, oxiran, methylenedioxy, chromen, isoxazolidin, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidin, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidin, thiomorfolin, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazin, morfolin, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepin, piperazin, chroman, atd. Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že uvedený (C₂-C₉)heterocykloalkylový kruh může být připojen přes atom uhlíku nebo tam kde je to možné přes heterocyklický dusíkový atom.

Výraz "(C₂-C₉)heteroaryl" použitý v tomto textu znamená skupinu ze skupiny zahrnující furan, thien, thiazol, pyrazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, pyrrol, triazol, tetrazol, imidazol, 1,3,5-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,5-thiadiazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, 1,2,4-triazin, 1,2,3-triazin, 1,3,5-triazin, pyrazolo[3,4-b]pyridin, cinnolin, pteridin, purin, 6,7-dihydro-5H[1]pyridin, benzo[b]thien, 5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, benzisoxazol, benzimidazol, thianafthen, isothianafthen, benzofuran, isobenzofuran, isoindol, indol, indolizin, indazol, isochinol, chinol, ftalazin, chonoxalin, chinazolin,

benzoxaziny, atd. Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že uvedené (C_2-C_9)heteroarylové kruhy mohou být připojené přes atom uhlíku nebo tam kde je to možné přes heterocyklický dusíkový atom.

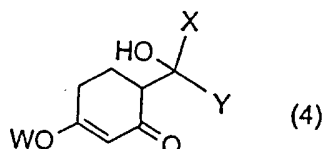
Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou obsahovat chirální centra a mohou proto existovat v různých enantiomerních a diastereomerních formách. Vynález zahrnuje přípravu všech optických isomerů, stereoisomerů a tautomerů sloučenin obecného vzorce (I) a jejich směsí.

Výše uvedený obecný vzorec (I) rovněž zahrnuje sloučeniny znázorněné tímto vzorcem ale s tím rozdílem, že jeden nebo více atomů vodíku, uhlíku nebo dalších atomů je nahrazeno jejich isotopy. Tyto sloučeniny mohou být vhodné jako prostředky mající použití ve výzkumu a diagnostice v metabolických studiích, farmakokinetických studiích a ve studiích vazby.

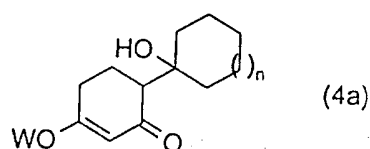
Vynález rovněž zahrnuje přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí výše uvedených sloučenin obecného vzorce (I) s kyselinami a s bazemi. Kyseliny vhodné k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí s bazickými sloučeninami podle vynálezu zahrnují kyseliny, tvořící netoxické adiční soli, tj. soli tvořící farmakologicky přijatelné anionty jako je hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrát, síran, hydrogensíran, fosfát, kyselý fosfát, acetát, laktát, citrát, kyselý citrát, vínán, kyselý vínán, maleát, fumarát, glukonát, sacharát, benzoát, ethansulfonát, benzensulfonát, p-toluensulfonát a pamoát (tj. 1,1-methylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoát)).

Vynález rovněž zahrnuje různé sloučeniny které se používají jako meziprodukty při přípravě různých derivátů resorcinolu.

Vynález poskytuje meziproduktovou sloučeninu obecného vzorce (4), kde W, X a Y mají výše uvedený význam.

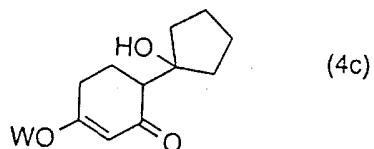
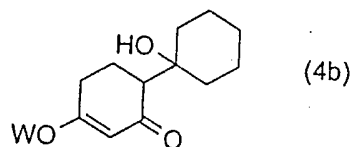


Ve výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4a),



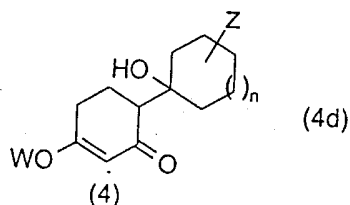
kde W má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4b) nebo (4c),



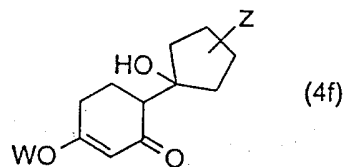
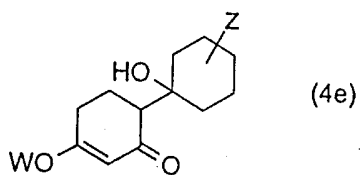
kde W má výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4d),



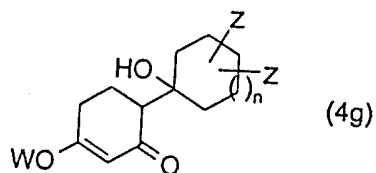
kde W a Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2, nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4e) nebo (4f),



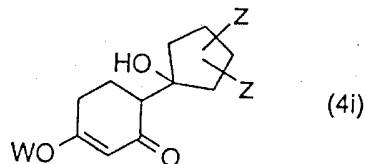
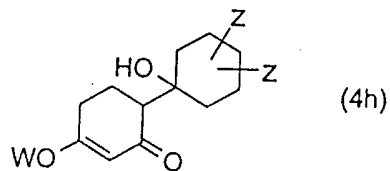
kde W a Z mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4g),



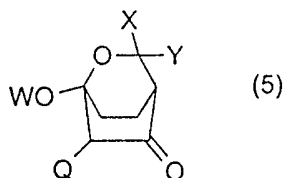
kde W a každý substituent Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (4) strukturu odpovídající obecnému vzorci (4h) nebo (4i),



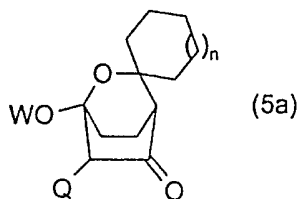
kde W a každý substituent Z mají výše uvedený význam.

Vynález dále poskytuje meziproduktovou sloučeninu obecného vzorce (5)



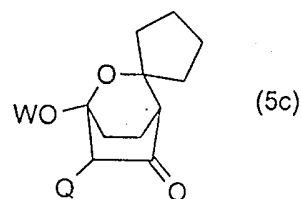
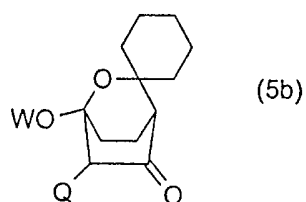
kde Q, W, X a Y mají výše uvedený význam.

Ve výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce strukturu odpovídající obecnému vzorci (5a)



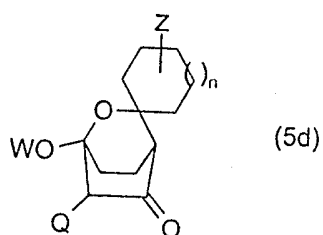
kde Q a W mají výše uvedený význam, a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5) strukturu odpovídající obecnému vzorci (5b) nebo (5c)



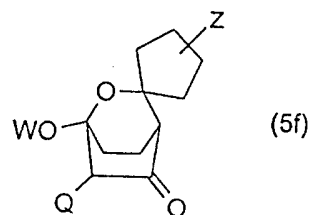
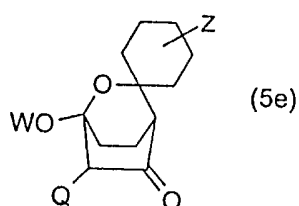
kde Q a W mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5) strukturu odpovídající obecnému vzorci (5d)



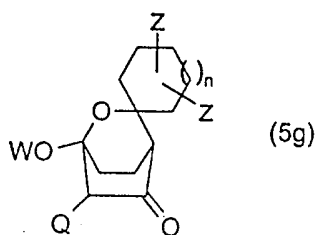
kde Q, W a Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2, nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5) strukturu odpovídající obecnému vzorci (5e) nebo (5f)



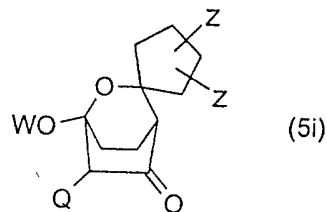
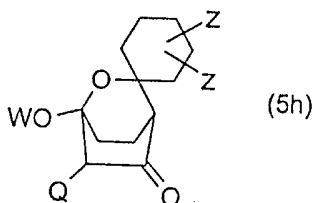
kde Q, W a Z mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5) strukturu odpovídající obecnému vzorci (5g)



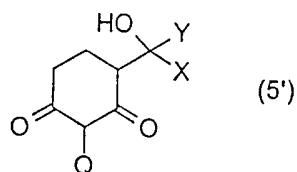
kde Q, W a Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2, nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5) strukturu odpovídající obecnému vzorci (5h) nebo (5i)



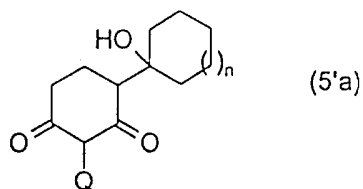
kde Q, W a Z mají výše uvedený význam.

Vynález dále poskytuje meziproduktovou sloučeninu obecného vzorce (5'),



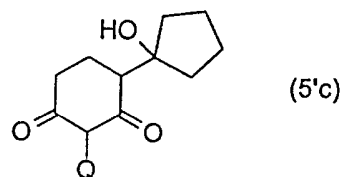
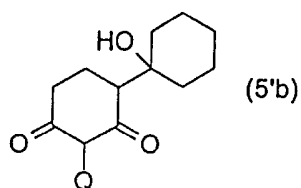
kde Q, X a Y mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5') strukturu odpovídající obecnému vzorci (5'a)



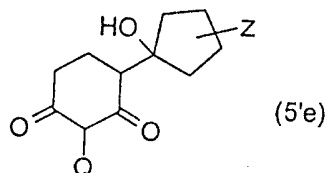
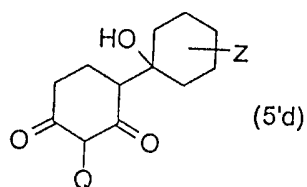
kde Q má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5') strukturu odpovídající obecnému vzorci (5'b) nebo (5'c),



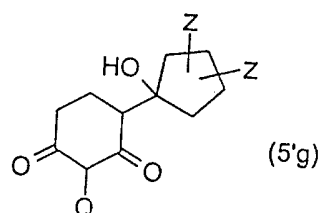
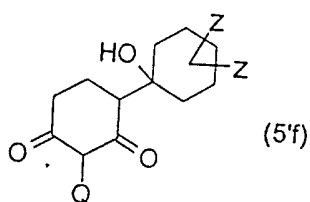
kde Q má výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5') strukturu odpovídající obecnému vzorci (5'd) nebo (5'e)



kde Q a Z mají výše uvedený význam.

V dalším výhodném provedení má meziproduktová sloučenina obecného vzorce (5') strukturu odpovídající obecnému vzorci (5'f) nebo (5'g)



kde Q a každý substituent Z mají výše uvedený význam.

Podrobný popis vynálezu

Způsob podle vynálezu je dále popsán následujícími reakčními schématy a připojeným popisem.

Schéma 1

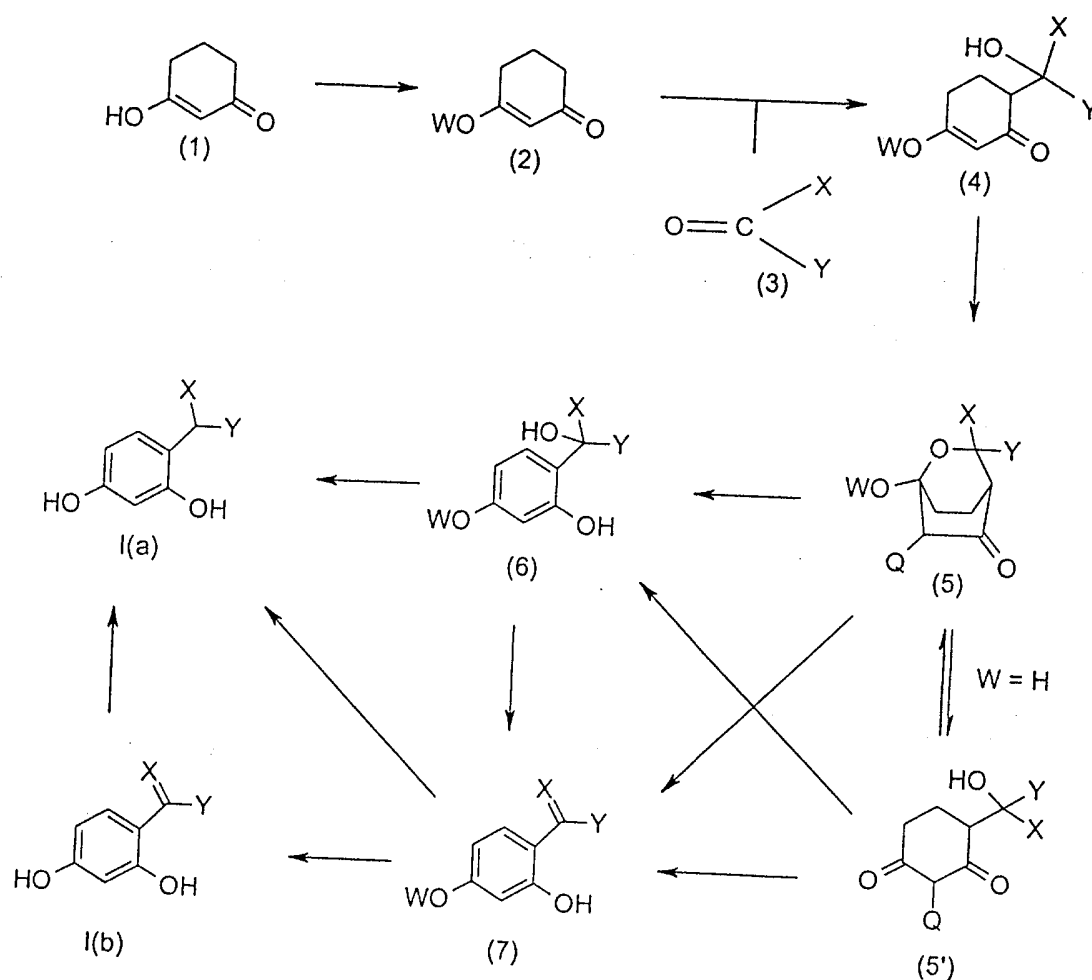
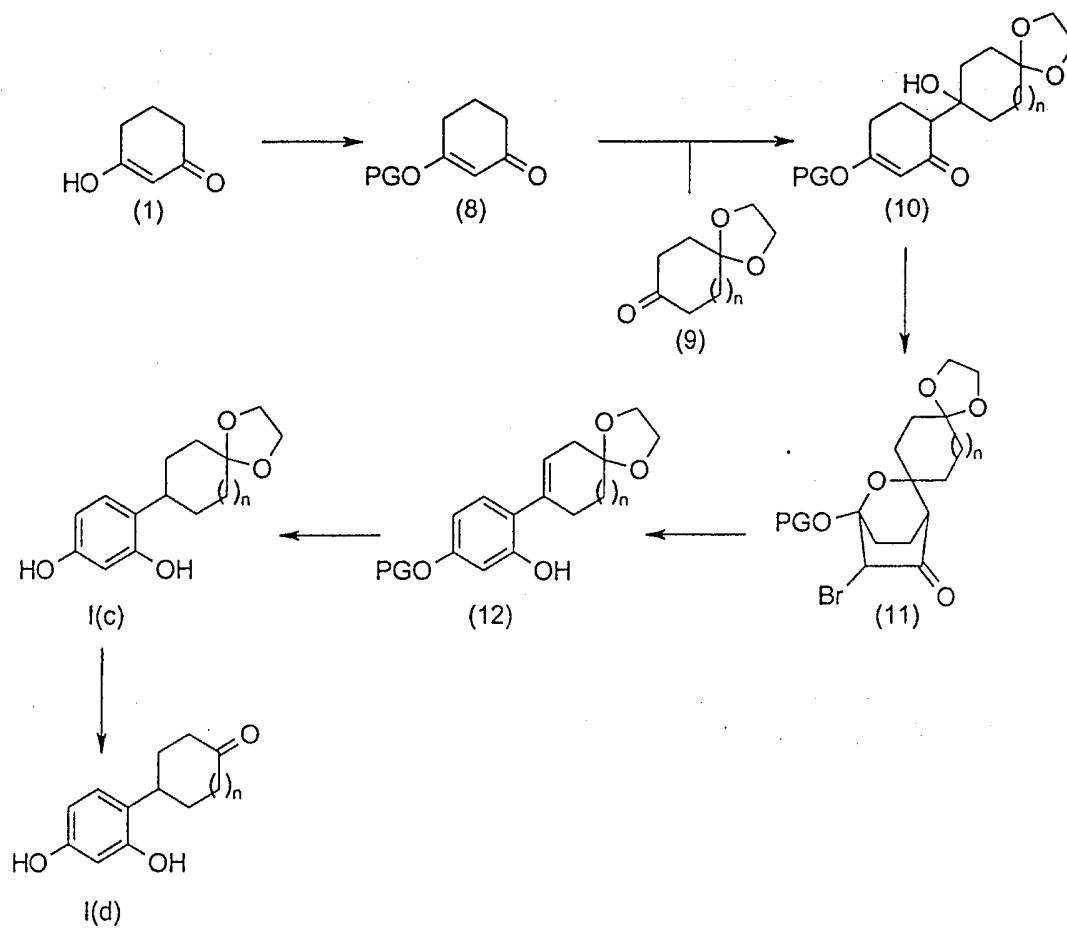


Schéma 2



Podle schématu 1 je sloučeniny obecného vzorce (2) možné připravit ze sloučeniny vzorce (1) jako z výchozí složky která je obchodně dostupná (Aldrich Chemical Co.). Volba vhodné chránicí skupiny bude pracovníkům v oboru zřejmá. Příkladem chránicí skupiny je benzylová skupina. Konverzi na sloučeniny obecného vzorce (2) lze provést za standardních podmínek. Například je-li chránicí skupina benzylová skupina, lze kondenzaci sloučeniny (1) s benzylkalkoholem provést za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Kondenzace sloučenin obecného vzorce (2) se sloučeninami obecného vzorce (3) může probíhat s použitím standardních způsobů, například zpracováním sloučenin obecného vzorce (2) s bází, jako je diisopropylamid lithný nebo hexamethyldisilazid lithný, v etherovém rozpouštědle s následným přidavkem sloučeniny obecného vzorce (3) za tvorby sloučenin obecného vzorce (4). Jestliže W znamená H, je pro kondenzaci sloučenin obecného vzorce (2) se sloučeninami obecného vzorce (3) nutné použít nejméně dva ekvivalenty vhodné baze jako je diisopropylamid lithný ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, společně s vhodným korozpouštědlem jako je hexametyfosforamid. Sloučeniny obecného vzorce (5), kde Q znamená halogen, výhodně brom, lze připravit zpracováním sloučenin obecného vzorce (4) s vhodným halogenačním prostředkem jako je například N-bromsukcinimid v chlorovaném rozpouštědle jako je dichlormethan nebo chloroform při teplotě místnosti. V případech kde W znamená H může sloučenina obecného vzorce (5) existovat v rovnováze se sloučeninou obecného vzorce (5'). Alternativně je tedy možné, pokud W znamená H, připravit sloučeniny obecného vzorce (5') přímo ze sloučenin obecného vzorce (4) zpracováním sloučeniny obecného vzorce (4) s vhodným halogenačním prostředkem. Způsob podle vynálezu tak zahrnuje každý z uvedených způsobů syntézy.

Sloučeniny obecného vzorce (6) lze potom připravit se sloučenin obecného vzorce (5) nebo (5') za vhodných podmínek. Uvedené vhodné podmínky mohou zahrnovat zpracování sloučenin obecného vzorce (5) nebo (5') s bazí jako je např. 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-en ve vhodném rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid při teplotě místnosti. Sloučeniny obecného vzorce I(a) lze připravit s použitím standardních způsobů, např. zpracováním sloučenin obecného vzorce (6) s triethylsilanem v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je fluorid boritý v chlorovaném rozpouštědle, následným odstraněním chránicí skupiny za vhodných podmínek, nebo hydrogenací sloučenin obecného vzorce (6) za standardních podmínek, kde uvedené způsoby vedou k tvorbě sloučenin obecného vzorce I(a). Sloučeniny obecného vzorce (7) lze připravit ze sloučenin obecného vzorce (5), (5') nebo (6) s použitím vhodných reakcí. Ty mohou zahrnovat zpracování sloučenin obecného vzorce (5) nebo (5') nebo (6) s bazí jako je například 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-en ve vhodném rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid při asi 140 °C. Pro výše uvedený účel mohou být vhodná i další rozpouštědla jako toluen nebo N-methylpyrrolidinon. Zpracováním sloučenin obecného vzorce (7) hydrogenací za standardních podmínek např. s použitím plynného vodíku a palladia na aktivním uhlí v ethanolu vede k tvorbě sloučenin obecného vzorce I(a) kde chránicí skupinou byla benzylová skupina. V případech, kde W znamená chránicí skupinu, lze připravit sloučeniny obecného vzorce I(b) zpracováním sloučenin obecného vzorce (7) standardními způsoby známými pracovníkům v oboru. Sloučeniny obecného vzorce I(b) lze naopak převést na sloučeniny obecného vzorce I(a) hydrogenací za standardních podmínek jak je popsáno výše. Sloučeniny obecných vzorců I(a) a I(b) jsou sloučeniny v rámci sloučenin obecného vzorce (I).

Podle schématu 2, které je příkladem specifitějšího schématu provedení je sloučeniny obecného vzorce (8) možné připravit ze sloučeniny vzorce (1) jako z výchozí složky která je obchodně dostupná (Aldrich Chemical Co.). Konverzi na sloučeniny obecného vzorce (8) lze provést za standardních podmínek. Například je-li chránicí skupina benzylová skupina, lze kondenzaci sloučeniny (1) s benzylkalkoholem provést za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Kondenzace sloučenin obecného vzorce (8) se sloučeninami obecného vzorce (9) může probíhat s použitím standardních způsobů, například zpracováním sloučenin obecného vzorce (8) s bází, jako je diisopropylamid lithný v etherovém rozpouštědle s následným přidavkem sloučeniny obecného vzorce (9) za tvorby sloučenin obecného vzorce (10). Sloučeniny obecného vzorce (11) lze připravit zpracováním sloučenin obecného vzorce (10) s vhodným bromacním prostředkem jako je například N-bromsukcinimid v chlorovaném rozpouštědle při teplotě místnosti. Sloučeniny obecného vzorce (12) lze potom připravit se sloučenin obecného vzorce (11) za vhodných podmínek. Uvedené vhodné podmínky mohou zahrnovat zpracování sloučenin obecného vzorce (11) s bází jako je např. 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-en ve vhodném rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid při teplotě asi 140 °C. Zpracováním sloučenin obecného vzorce (12) hydrogenací za standardních podmínek např. s použitím plynného vodíku a palladia na aktivním uhlí ve směsi ethanol/tetrahydrofuran vede k tvorbě sloučenin obecného vzorce I(c) kde chránicí skupinou byla benzylová skupina. Sloučeniny obecného vzorce I(d) lze pak připravit podrobením sloučenin obecného vzorce I(c) kyselému prostředí. Sloučeniny obecných vzorců I(c) a I(d) jsou sloučeniny v rámci sloučenin obecného vzorce (I).

Pracovníkům v oboru bude jistě zřejmé, že ve výše uvedených způsobech přípravy může být potřebné, aby funkční skupiny meziproduktů byly chráněné. Použití chránících skupin je v oboru dobře známé a je dokonale popsáno mezi jinými pracemi v: *Protecting Groups in Organic Chemistry*, J.W.F.McOmie, (ed), 1973, Plenum Press; a v *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2.vydání, T.W.Greene a P.G.M.Wutz, 1991, Wiley-Interscience, které jsou plně včleněné do tohoto textu odkazem.

Deriváty resorcinolu připravené způsobem podle vynálezu jsou vhodné pro všechny účely popsané výše s použitím těchto typů sloučenin. Například deriváty resorcinolu vhodné jako prostředky pro zesvětlení kůže nebo pro jiné kosmetické účely je možné připravit způsobem podle vynálezu.

Jestliže deriváty resorcinolu připravené způsobem podle vynálezu jsou vhodné jako prostředky pro zesvětlení kůže, je možné je použít k léčbě poruch pigmentace u lidí, zahrnujících skvrny solárního původu, lentigo simplex (včetně stařeckých/jaterních skvrn), skvrn typu melasma/chloasma a hyperpigmentace následkem zánětu. Uvedené sloučeniny snižují obsahu melaninu v kůži inhibicí jeho tvorby ať již k jeho tvorbě dochází na základě konstituce nebo odezvou na ozáření UV paprsky (jako je expozice slunečním zářením), a typicky inhibicí enzymu, tyrosinasy. Sloučeniny s účinky vyvolávajícími zesvětlení kůže připravené způsobem podle vynálezu lze použít k redukci obsahu melaninu u nepatologických stavů a vyvolat tak světlejší odstín kůže podle požadavku žadatele, nebo zabránit akumulaci melaninu v kůži vystavené UV záření. Uvedené sloučeniny je možné rovněž použít v kombinaci s prostředky pro odlupování kůže ("peeling") (zahrnujících prostředky pro použití na obličej obsahující

kyselinu glykolovou nebo kyselinu trichloroctovou) k zesvětlení kůže a prevenci repigmentace. Vhodný dávkový režim, velikost každé podané dávky a specifické intervaly podávání dávek účinné sloučeniny budou záviset na konkrétní použité účinné sloučenině, stavu léčeného pacienta a podstatě a závažnosti choroby nebo stavu určeného k léčbě. Výhodně se účinná sloučenina podává v takovém množství a v takových intervalech aby byl dosažen požadovaný výsledek léčby nebo aby došlo ke zlepšení léčeného stavu nebo choroby.

Účinnou sloučeninu připravenou způsobem podle vynálezu je také možné použít v kombinaci se slunečními filtry (blokátory UVA nebo UVB) k prevenci repigmentace, k ochraně vůči zhnědnutí kůže vyvolanému slunečním nebo UV zářením nebo ke zvýšení schopnosti těchto prostředků redukovat obsah melaninu v kůži a podpoře jejich bělicího účinku. Účinnou sloučeninu připravenou podle vynálezu je rovněž možné použít v kombinaci s kyselinou retinoovou nebo s jejími deriváty nebo se sloučeninami které interagují s receptory kyseliny retinoové a urychlují schopnost sloučeniny podle vynálezu redukovat obsah melaninu v kůži a podporují účinek vedoucí k zesvětlení kůže nebo podporují schopnost sloučeniny podle vynálezu bránit akumulaci melaninu v kůži. Účinnou sloučeninu připravenou způsobem podle vynálezu lze také použít v kombinaci s 4-hydroxyanisolem.

Účinné sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu lze použít v kombinaci s kyselinou askorbovou, jejími deriváty a s prostředky odvozenými od kyseliny askorbové (jako je askorbát hořečnatý) nebo s dalšími prostředky majícími antioxidační účinky (jako je resveratrol), které urychlují nebo podporují schopnost sloučenin podle vynálezu redukovat

obsah melaninu v kůži a tím podporovat jejich účinky na zesvětlení kůže.

Sloučeniny účinné pro zesvětlení kůže připravené způsobem podle vynálezu se obecně podávají ve formě farmaceutických kompozic obsahujících nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce (i) a farmaceuticky přijatelné vehikulum nebo ředidlo. uvedené kompozice se obvykle zpracují běžným způsobem s použitím pevného nebo tekutého vehikula nebo ředidla vhodného pro topické podání do formy roztoků, gelů, krémů, želé, past, omývadel, mastí, balzámů, aerosolů a podobně.

Příklady nosičů pro aplikaci aktivních sloučenin podle vynálezu zahrnují vodný nebo vodně-alkoholový roztok, emulzi typu olej ve vodě nebo voda v olej, emulgovaný gel nebo dvoufázový nosný systém. Výhodně jsou kompozice podle vynálezu ve formě omývadel, krémů, mlék, gelů, masek, mikrosfér nebo nanosfér nebo vesikulárních disperzí. V případě vesikulárních disperzí mohou být vesikula připravená z lipidů iontového nebo neiontového typu, nebo z jejich směsí.

V kompozicích pro zesvětlování kůže obsahujících derivát resorcinolu připravený způsobem podle vynálezu je obecně koncentrace derivátu resorcinolu v rozmezí 0,01 až 10 %, výhodně je v rozmezí 0,1 až 10 % vztažených na celkovou hmotnost kompozice.

Derivát resorcinolu působící zesvětlení kůže připravený způsobem podle vynálezu lze vhodně hodnotit na základě jeho schopnosti inhibovat enzym tyrosinasy, kterou lze zjistit každým standardním způsobem tohoto stanovení zahrnujícím způsoby popsané níže.

1. Stanovení aktivity tyrosinasy (DOPA oxidasy)
s použitím buněčného lyzátu:

V testu hodnocení sloučenin s použitím buněčného lyzátu se použijí buňky lidské melanomové buněčné linie SKMEL 188 (s povolením Memorial Sloan-Kettering). V tomto stanovení se hodnocené sloučeniny a L-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA) (100 µg/ml) inkubují s buněčným lyzátem obsahujícím lidskou tyrosinasu a po osmi hodinách se provede vyhodnocení destiček při 405 nm. Účinnost sloučenin získaná v tomto stanovení s DOPA oxidasou velmi dobře koreluje s výsledky získanými s tyrosin-hydroxylasou s použitím ^3H -tyrosinem jako substrátem.

2. Stanovení melaninu v primárních lidských melanocytech:

Hodnocené sloučeniny se inkubují s primárními lidskými melanocyty 2-3 dny v přítomnosti hormonu stimulujícího melanocyty (α -MSH). Pak se buňky převedou na lyzát pomocí hydroxidu sodného a dodecylsírany sodného (SDS) a odečtou se hodnoty odpovídající melaninu při 405 nm. Alternativně se k buňkám přidá ^{14}C -DOPA společně s inhibitory tyrosinasy a v kyselině nerozpustný ^{14}C -melanin se kvantitativně stanoví scintilačním počítačem. Zjištěné hodnoty IC_{50} odrážející inhibiční účinnost sloučenin v nové syntéze melaninu byly stejné jako při provedení stimulovaném α -MSH.

3. Stanovení s tyrosin-kinasou (TK):

TK stanovení se provede s použitím přečištěným tyrosin-kinasových domén c-met, erb-B2, nebo IGF-r. V tomto stanovení se použije specifická protilátka proti fosforylovanému tyrosinovému zbytku. Kolorimetrické signály se generují pomocí křenové peroxidasy která se konjuguje na protilátku.

4. Test na modelu ekvivalentním lidské kůži

Směs lidských melanocytů a keratinocytů se nechá růst ve fázovém rozhraní vzduch-tekutina. Tato tkáňová kultura tvoří třírozměrnou strukturu která je histologicky a mikroskopicky podobná epidermis lidské kůže. Hodnocené sloučeniny se nanesou na horní okraj buněčné kultury aby se napodobila topická aplikace. Po inkubaci sloučenin ($10\text{ }\mu\text{M}$) s buňkami po dobu 3 dnů se buňky důkladně promyjí a převedou se na lyzát pro stanovení DOPA oxidasy.

5. Stanovení IL-1 (interleukinu-1):

K hodnocení účinku sloučenin na sekreci IL-1 na modelu který je ekvivalentní lidské kůži se použije stanovení IL-1 α metodou ELISA (R & D systém). IL-1 α je prozánětlivý cytokin mající svoji úlohu v zánětech kůže indukovaných UV zářením.

6. Studie in vivo

V této studii se použijí černá nebo tmavohnědá morčata s homogenním zbarvením kůže. Zvířatům se aplikuje roztok hodnocené sloučeniny obecného vzorce (I) (5% v ethanolu-propylenglykolu, v poměru 70:30) a kontrolní roztok samotného vehikula a to dvakrát denně, 5 dní týdně po 4-8 týdnů. Depigmentace se v tomto stanovení zjistí z rozdílu hodnot odrazu světla neošetřené a ošetřené kůže.

Vynález je dále objasněn následujícími příklady. Tyto příklady je však nutné pochopit tak, že vynález není omezen specifickými podrobnostmi které jsou v nich uvedené. Teploty tání jsou nekorigované. Spektra protonové magnetické rezonance

(400 MHz, ^1H NMR) jsou změřena v roztocích $\text{d}_6\text{-DMSO}$, CDCl_3 nebo $\text{d}_4\text{-MeOH}$, a polohy píků jsou uvedené v ppm ("per parts million") vzhledem k tetramethylsilanu (TMS). Tvary píku jsou označené následovně: s, singlet; d, duplet; t, triplet; q, kvartet; m, multiplet; b, široký.

Následující příklady jsou pouze ilustrativní a nijak rozsah vynálezu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

3-(benzyloxy)-2-cyklohexen-1-on

Do baňky s kulovým dnem opatřené magnetickým míchadlem a Dean-Starkovou aparaturou se vnese 1,3-cyklohexandion (70,0 g, 624 mmol), toluen (500 ml), monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (1,68 g, 8,83 mmol) a benzylalkohol (65,6 g, 606 mmol). Získaná směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a promyje se nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (4 x 50 ml). Organická vrstva se promyje solným roztokem (50 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahuštěním ve vakuu se získá hnědý olej který stáním krystalizuje. Surový krystalický produkt se uvede do kaše s isopropyletherem (100 ml) a míchá se 2 hodiny při 0 °C. Pak se směs zfiltruje a krystalická hmota se promyje chladným isopropyletherem (3 x 100 ml) a potom chladným petroletherem (100 ml). Vysušením získané pevné hmoty přes noc za sníženého tlaku se získá titulní sloučenina (85,3 g, 68 %); m/z (ES^+) 203 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Meziprodukt 2

(±)-3-(benzyloxy)-6-(8-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-cyklohexen-1-on

Do baňky s kulovým dnem opatřené magnetickým míchadlem se vnese bezvodý tetrahydrofuran (600 ml) a diisopropylamin (38,1 ml, 272 mmol). Míchaný roztok se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a injekční stříkačkou se po kapkách po 20 ml podílech přidá butyllithium (113,4 ml, 272 mmol, 2,4 M v hexanech). Získaný žlutý roztok se míchá 35 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá roztok 3-(benzyloxy)-2-cyklohexen-1-onu (50,0 g, 248 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Získaný roztok se míchá 1 hodinu a pak se přidá roztok cyklohexan-1,4-dion-monoethylenketalu (38,7 g, 248 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Roztok se míchá 2 hodiny při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se pomalu během 1 hodiny nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného (80 ml), potom dichlormethan (700 ml) a směs se míchá až nejsou patrné tuhé zbytky. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem (50 ml), vysuší se síranem hořečnatým a pak se zahustí ve vakuu. Triturací získané pevné hmoty s methanolem se získá titulní sloučenina (78,4 g, 88 %); m/z (ES^+) 359 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Meziprodukt 3

(±)-1-(benzyloxy)-6-brom-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxabicyklo[2.2.2]oktan-5-on

Do baňky s kulovým dnem opatřené magnetickým míchadlem se vnese (±)-3-(benzyloxy)-6-(8-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-cyklohexen-1-on (78,4 g, 219 mmol) a dichlormethan (600 ml). K míchanému roztoku se přidá v jedné dávce N-bromsukcinimid a potom vodná kyselina bromovodíková (3 kapky 48% roztoku). Získaný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě

místnosti a pak se vlije do dělicí nálevky obsahující vodný roztok pyrosiřičitanu sodného (150 ml) a dichlormethan (200 ml) a nálevka se intenzivně protřepe. Pak se vrstvy oddělí, organická vrstva se promyje solným roztokem (200 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahuštěním ve vakuu se získá pevná hmota. Triturací s methanolem (500 ml) se ve formě bílé tuhé hmoty získá titulní sloučenina (82,8 g, 86 %); m/z (ES^+) 437 a 439 (1:1), ($M+H^+$).

Meziprodukt 4

5-(benzyloxy)-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)fenol

Do baňky s kulovým dnem se vnese ($\pm$)-1-(benzyloxy)-6-brom-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxabicyklo[2.2.2]oktan-5-on (36 g, 82,4 mmol) a bezvodý N,N-dimethylformamid (300 ml). K míchanému roztoku se přidá v jedné dávce 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-en (13,6 ml, 90,6 mmol) a reakční směs se intenzivně míchá 19 hodin při 140 °C. Pak se reakční směs nechá vychladnout na teplotu místnosti a většina rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbýlý olej se rozdělí mezi dichlormethan (500 ml) a vodu (100 ml) a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou (2 x 100 ml) a potom solným roztokem (100 ml). Pak se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu na hnědý tuhý zbytek který se naabsorbuje na silikagel. Přečištěním rychlou chromatografií (SiO_2 , dichlormethan a pak ethylacetát/petrolether 3:7 (obj./obj.)) se získá špinavě bílá tuhá hmota, která se převede na kaši pomocí methanolu (150 ml). Kaše se míchá 20 minut, zfiltruje se a promyje se methanolem (50 ml). Odstraněním přebytku rozpouštědla za sníženého tlaku se ve formě bílé tuhé hmoty získá titulní sloučenina; m/z (ES^+) 339 ($M+H^+$).

Příklad 1

4-(1,-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1,3-benzendiol

Do baňky s kulovým dnem opatřené magnetických míchadlem se vnese 5-(benzyloxy)-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)fenol a tetrahydrofuran (50 ml). Míchaná směs se mírně zahřeje aby vznikl roztok a pak se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Pak se postupně přidá ethanol (100 ml) a palladium (4,54 g, 10% na aktivním uhlí). Reakční nádobka se evakuuje, zavede se atmosféra vodíku a obsah se intenzivně 24 hodin promíchává. Pak se reakční směs zfiltruje přes vrstvu Celitu za promývání ethylacetátem. Zahuštěním filtrátu ve vakuu se získá špinavě bílá tuhá hmota. Surový tuhý produkt se uvede do kaše s dichlormethanem (200 ml) a následným oddělením na filtru ze slinutého skla se získá ve formě bílé tuhé hmoty titulní sloučenina (10,2 g, 95 %); m/z (ES^+) 251 ($M+H^+$).

Příklad 2

4-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanon

Do baňky s kulovým dnem opatřené magnetickým míchadlem se vnese 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1,3-benzendiol (11,3 g, 45,2 mmol), aceton (250 ml) a voda (50 ml). K míchanému roztoku se přidá v jedné dávce pyridinium-p-toluensulfonát (1,14 g, 4,52 mmol) a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku 8 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se většina acetonu odstraní ve vakuu a zbylá směs se rozdělí mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem (30 ml), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu na špinavě bílý prášek. Promytím prášku dichlormethanem (100 ml) a odstraněním přebytku rozpouštědla za sníženého tlaku se ve formě špinavě

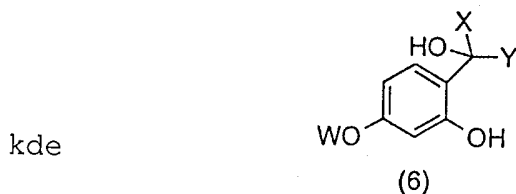
bílého prášku získá titulní sloučenina (9,30 g, 100 %); m/z (ES^+) 207 ($M+H^+$); δ_H (CD_3OD) 1,84-1,97 (2H, m), 2,15-2,23 (2H, m), 2,36-2,45 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 3,39 (1H, tt), 6,26 (1H, dd), 6,34 (1H, d), 6,96 (1H, d).

Všechny patenty, patentové přihlášky a publikace citované výše jsou plně včleněny do tohoto popisu odkazem.

Rozsah vynálezu není omezený popsány specifickými provedeními, které jsou myšlené jako jednotlivá znázornění jednotlivých aspektů vynálezu a vynález zahrnuje funkčně ekvivalentní způsoby a složky. Z předchozího popisu budou pracovníkům v oboru kromě znázorněných provedení zřejmé i různé modifikace. Rozumí se, že tyto modifikace jsou v rozsahu připojených patentových nároků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (6)



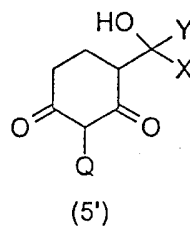
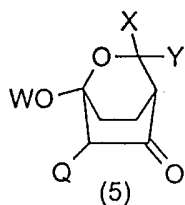
W znamená vodík nebo chránicí skupinu;

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl;

trifluormethyl (C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-;
 (C₁-C₆)acylamino (C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)acylamino-;
 amino (C₁-C₆)acyl-; amino (C₁-C₆)acyl (C₁-C₆)alkyl-;
 (C₁-C₆)alkylamino (C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino (C₁-C₆)acyl-;
 -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂;
 -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-;
 R²ON=CR² (C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²);
 -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý
 substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl (C₁-C₆)alkyl-;
 R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl (C₁-C₆)alkyl-;
 R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-;
 R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-;
 kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená
 skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl;
 -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená
 OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam;
 -OC(O)aryl (C₁-C₆)alkyl-; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl (C₁-C₆)alkyl-HN-;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci
 sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')

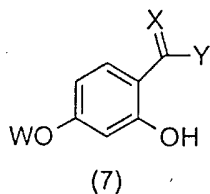


kde Q znamená halogen a W, X a Y mají výše uvedený význam
 s bazí, kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce
 (6).

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že Q znamená brom, jod nebo chlor.

3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že Q znamená brom.

4. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (7)



kde

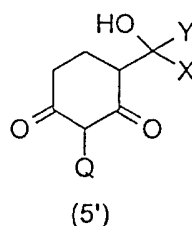
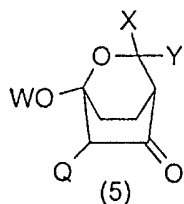
W znamená vodík nebo chránicí skupinu;

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl;

(C_2-C_6) alkinyl; hydroxy (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl;
 (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl-; nitro; kyan (C_1-C_6) alkyl-;
 halogen (C_1-C_6) alkyl-; nitro (C_1-C_6) alkyl-; trifluormethyl;
 trifluormethyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) acylamino-;
 (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-;
 amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-;
 (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)alkyl)_2amino(C_1-C_6)acyl-$;
 $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)alkyl-CO_2R^2$; $-C(O)N(R^2)_2$;
 $-(C_1-C_6)alkyl-C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)alkyl-$;
 $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)alkyl-$; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-NR^2(OR^2)$;
 $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý
 substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-(C_1-C_6)alkyl-$; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$;
 $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)alkyl-$; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)alkyl-$;
 kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená
 skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl;
 $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená
 OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam;
 $-OC(O)aryl(C_1-C_6)alkyl$; $-NH(C_1-C_6)alkyl-$; aryl $(C_1-C_6)alkyl-HN-$;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci
 sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')

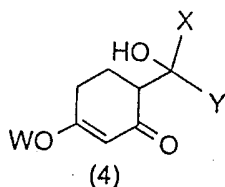


kde Q znamená halogen a W, X a Y mají výše uvedený význam s bazí kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce (7).

5. Způsob podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že Q znamená brom, jod nebo chlor.

6. Způsob podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že Q znamená brom.

7. Způsob podle nároku 1 nebo nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce (5) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (4)

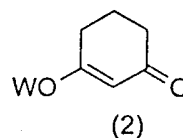


kde W, X a Y mají výše uvedený význam, s halogenačním prostředkem kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce (5).

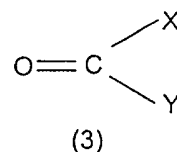
8. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m , že halogenační prostředek je bromační prostředek.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že bromační prostředek je N-bromsukcinimid.

10. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce (4) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (2)

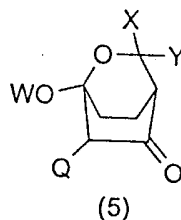


se sloučeninou obecného vzorce (3)



kde W, X a Y mají výše uvedený význam, v přítomnosti
baze, kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce
(4).

11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (5)



kde

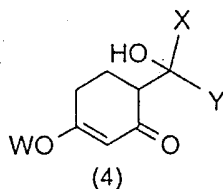
Q znamená halogen;

W znamená chránicí skupinu;

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny
zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl,
(C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou
připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo
(C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že
(C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není
aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-; a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (4)

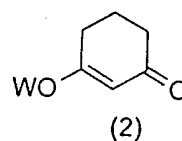


kde W, X a Y mají výše uvedený význam s halogenačním prostředkem, kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce (5).

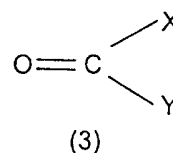
12. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že halogenační prostředek je bromační prostředek.

13. Způsob podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m , že bromační prostředek je N-bromsukcinimid.

14. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce (4) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (2)



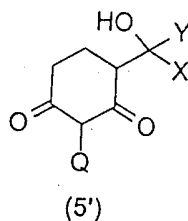
se sloučeninou obecného vzorce (3)



kde W, X a Y mají výše uvedený význam, v přítomnosti baze, kde touto reakcí vzniká uvedená sloučenina obecného vzorce (4).

15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (5')

kde



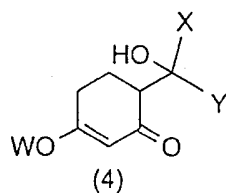
Q znamená halogen

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-;

(C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino (C_1-C_6) acyl-;
 $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- CO_2R^2 ; $-C(O)N(R^2)_2$;
 $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)$ alkyl-;
 $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)$ alkyl-; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $NR^2(OR^2)$;
 $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý
 substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$;
 $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)$ alkyl-;
 kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená
 skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl;
 $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená
 OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam;
 $-OC(O)$ aryl (C_1-C_6) alkyl; $-NH(C_1-C_6)$ alkyl-; aryl (C_1-C_6) alkyl- $HN-$;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci
 sloučeniny obecného vzorce (4)

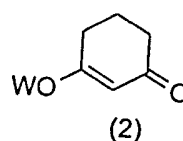


kde W znamená H a X a Y mají výše uvedený význam
 s halogenačním prostředkem, kde touto reakcí vzniká sloučenina
 obecného vzorce (5').

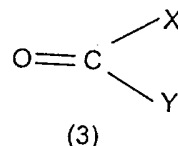
16. Způsob podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
 že halogenační prostředek je bromační prostředek.

17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že bromací prostředek je N-bromsukcinimid.

18. Způsob podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že sloučenina obecného vzorce (4) se připraví reakcí
sloučeniny obecného vzorce (2)



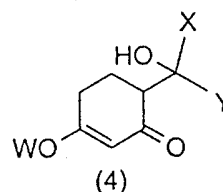
se sloučeninou obecného vzorce (3)



kde W, X a Y mají význam uvedený výše, v přítomnosti
baze, kde uvedenou reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce
(4).

19. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (4)

kde



W znamená vodík nebo chránící skupinu;

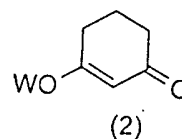
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny
zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl,
(C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou
připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo
(C₅-C₈)cykloalkénylový kruh s tou výhradou, že

(C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

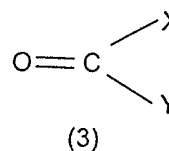
a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená

OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam;
 -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci
 sloučeniny obecného vzorce (2)

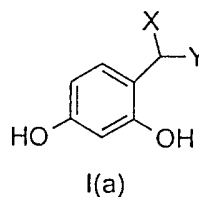


se sloučeninou obecného vzorce (3)



kde X a Y mají výše uvedený význam, v přítomnosti baze,
 kde touto reakcí vzniká sloučenina obecného vzorce (4).

20. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)



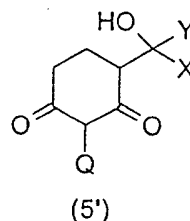
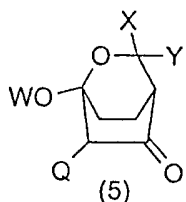
kde

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl,
 (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou
 připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo
 (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že
 (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není
 aromatický kruh;

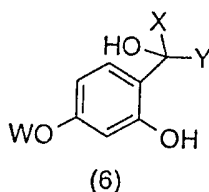
a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-; a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



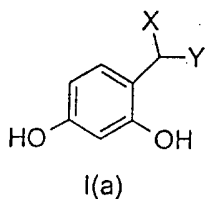
kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6); a



b) v případě kdy W znamená H, redukcí takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) na sloučeninu obecného vzorce I(a)); nebo

c) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, redukcí takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) a odstranění chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

21. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)



kde

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl,

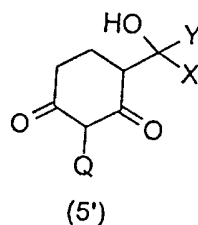
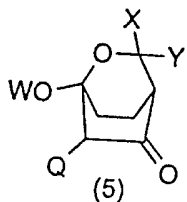
(C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-;

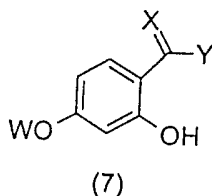
kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl; $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam; $-OC(O)aryl(C_1-C_6)alkyl$; $-NH(C_1-C_6)alkyl-$; $aryl(C_1-C_6)alkyl-HN-$; nebo ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



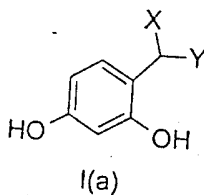
kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



b) v případě kdy W znamená H, hydrogenaci takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a)); nebo

c) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, hydrogenaci takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) a odstranění chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)



kde

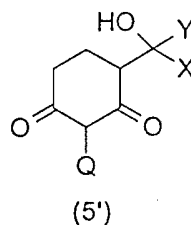
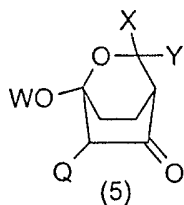
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_{12}) alkyl, (C_2-C_{12}) alkenyl, (C_2-C_{12}) alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C_1-C_{12}) alkylová, (C_2-C_{12}) alkenylová, (C_2-C_{12}) alkinylová skupina, (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C_1-C_6) alkyl; aryl; (C_2-C_9) heterocykloalkyl; (C_2-C_9) heteroaryl; aryl (C_1-C_6) alkyl-; =O; =CHO (C_1-C_6) alkyl; amino; hydroxy; (C_1-C_6) alkoxy; aryl (C_1-C_6) alkoxy-; (C_1-C_6) acyl; (C_1-C_6) alkylamino-; aryl (C_1-C_6) alkylamino-; amino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH-; (C_1-C_6) alkylamino-CO-; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkinyl; hydroxy (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl-; nitro; kyan (C_1-C_6) alkyl-; halogen (C_1-C_6) alkyl-; nitro (C_1-C_6) alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) acylamino-; (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-; amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino (C_1-C_6) acyl-; $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- CO_2R^2 ; $-C(O)N(R^2)_2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)$ alkyl-;

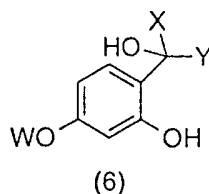
$R^2ON=CR^2(C_1-C_6)\text{alkyl-}$; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)\text{alkyl-}NR^2(OR^2)$;
 $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)\text{alkyl-}C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý
 substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, aryl, nebo aryl $(C_1-C_6)\text{alkyl-}$;
 $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, aryl, nebo aryl $(C_1-C_6)\text{alkyl-}$;
 $R^3C(O)O-(C_1-C_6)\text{alkyl-}$; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$;
 $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)\text{alkyl-}$; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)\text{alkyl-}$;
 kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená
 skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo $(C_1-C_6)\text{alkyl}$;
 $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)\text{alkyl-}C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená
 OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam;
 $-OC(O)\text{aryl}(C_1-C_6)\text{alkyl}$; $-NH(C_1-C_6)\text{alkyl-}$; aryl $(C_1-C_6)\text{alkyl-HN-}$;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

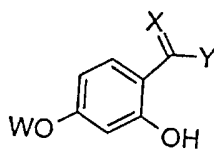
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6); a



b) reakci takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a

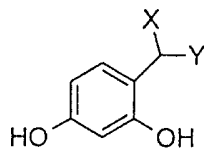


(7)

c) v případě kdy W znamená H, hydrogenaci vzniklé sloučeniny (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

d) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, hydrogenaci vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) a odstranění chránicí skupiny za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(a).

23. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)



I(a)

kde

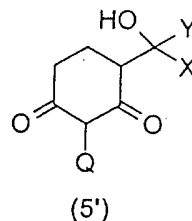
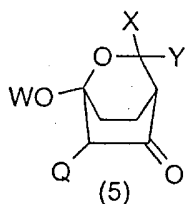
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo

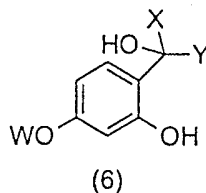
(C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-; a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

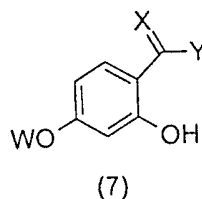
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6); a

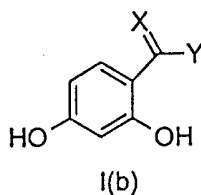


b) reakci takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



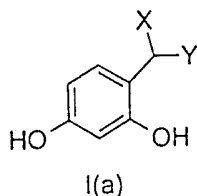
c) v případě kdy W znamená H, hydrogenaci vzniklé sloučeniny (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

d) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, odstranění chránicí skupiny z vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b)



a hydrogenaci vzniklé sloučeniny I(b) na sloučeninu obecného vzorce I(a).

24. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(a)



kde

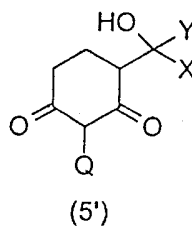
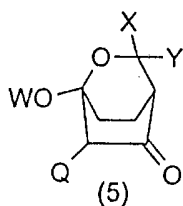
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-;

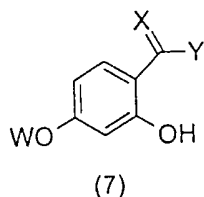
(C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-;
 amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-;
 (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino (C_1-C_6) acyl-;
 $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- CO_2R^2 ; $-C(O)N(R^2)_2$;
 $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)$ alkyl-;
 $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)$ alkyl-; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $NR^2(OR^2)$;
 $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý
 substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
 zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$;
 $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)$ alkyl-;
 kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená
 skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl;
 $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená
 OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam;
 $-OC(O)$ aryl (C_1-C_6) alkyl-; $-NH(C_1-C_6)$ alkyl-; aryl (C_1-C_6) alkyl-HN-;
 a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')

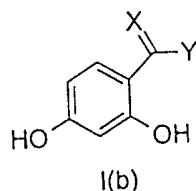


kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránící skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (7); a



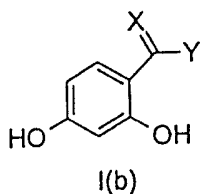
b) v případě kdy W znamená H hydrogenací vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) na sloučeninu obecného vzorce I(a); nebo

c) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, odstranění chránicí z vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I(b)



a hydrogenací vzniklé sloučeniny obecného vzorce I(b) na sloučeninu obecného vzorce I(a).

25. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(b)



kde

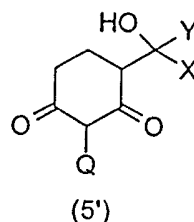
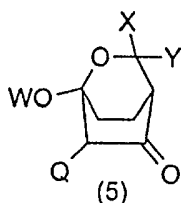
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, aryl, nebo aryl(C₁-C₆)alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C₁-C₆)alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl(C₁-C₆)alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl(C₁-C₆)alkyl-HN-;

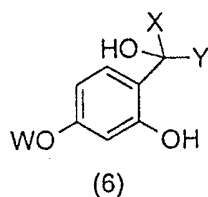
a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

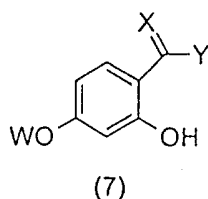
a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránicí skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce (6); a

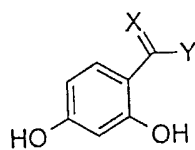


b) reakci takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce (6) s bazí za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b) jestliže W znamená H a sloučeniny obecného vzorce (7) jestliže W znamená chránicí skupinu; a



c) v případě kdy W znamená chránicí skupinu, odstranění chránicí skupiny z vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b).

26. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I(b)



kde

I(b)

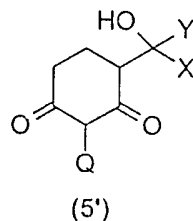
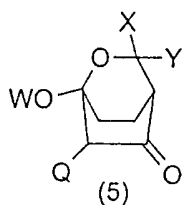
X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy; (C₁-C₆)alkoxy; aryl(C₁-C₆)alkoxy-; (C₁-C₆)acyl; (C₁-C₆)alkylamino-; aryl(C₁-C₆)alkylamino-; amino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-; (C₁-C₆)alkylamino-CO-; (C₂-C₆)alkenyl; (C₂-C₆)alkinyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl-; nitro; kyan(C₁-C₆)alkyl-; halogen(C₁-C₆)alkyl-; nitro(C₁-C₆)alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)acylamino-; (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino-; amino(C₁-C₆)acyl-; amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl-; (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl-; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR²(C₁-C₆)alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²);

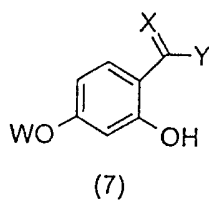
$-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, $(C_1-C_6)alkyl$, aryl, nebo aryl $(C_1-C_6)alkyl$ -; $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující $(C_1-C_6)alkyl$, aryl, nebo aryl $(C_1-C_6)alkyl$ -; $R^3C(O)O-(C_1-C_6)alkyl$ -; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$; $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)alkyl$ -; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)alkyl$ -; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo $(C_1-C_6)alkyl$; $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam; $-OC(O)aryl(C_1-C_6)alkyl$; $-NH(C_1-C_6)alkyl$ -; aryl $(C_1-C_6)alkyl-HN$ -; a ketal;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce (5) nebo (5')



kde Q znamená halogen, W znamená vodík nebo chránící skupinu a X a Y mají výše uvedený význam s bází za tvorby sloučeniny obecného vzorce I(b) pokud W znamená H a sloučeniny obecného vzorce (7) pokud W znamená chránící skupinu; a



b) pokud W znamená chránicí skupinu, odstranění chránicí skupiny z vzniklé sloučeniny obecného vzorce (7) za tvorby sloučeniny I(b).

27. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh, který je případně substituovaný.

28. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že (C₄-C₈)cykloalkylový nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh je substituovaný jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z.

29. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že X a Y společně s atomem ke kterému jsou připojené tvoří cyklohexylový nebo cyklohexenylový kruh.

30. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že X a Y společně s atomem uhlíku ke kterému jsou připojené tvoří cyklopentylový nebo cyklopentenylový kruh.

31. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že (C₄-C₈)cykloalkylový nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není substituovaný.

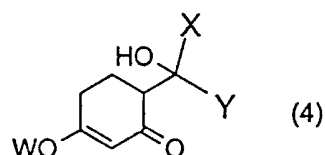
32. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že (C₄-C₈)cykloalkylový nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh je monosubstituovaný.

33. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m , že (C₄-C₈)cykloalkylový nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh je disubstituovaný.

34. Způsob podle nároku 29 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklohexylový nebo cyklohexenylový kruh je monosubstituovaný v poloze 3- nebo 4-.

35. Způsob podle nároku 30 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cyklopentylový nebo cyklopentenyllový kruh je monosubstituovaný v poloze 3-.

36. Sloučenina obecného strukturního vzorce (4)



kde

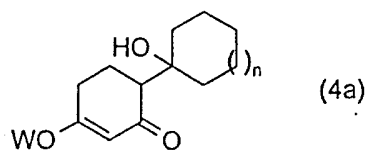
W znamená vodík nebo chránící skupinu; a

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C₁-C₆)alkyl; aryl; (C₂-C₉)heterocykloalkyl; (C₂-C₉)heteroaryl; aryl(C₁-C₆)alkyl-; =O; =CHO(C₁-C₆)alkyl; amino; hydroxy;

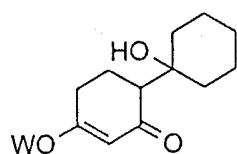
(C_1-C_6) alkoxy; aryl (C_1-C_6) alkoxy-; (C_1-C_6) acyl;
 (C_1-C_6) alkylamino-; aryl (C_1-C_6) alkylamino-; amino (C_1-C_6) alkyl-;
 (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH-; (C_1-C_6) alkylamino-CO-; (C_2-C_6) alkenyl;
 (C_2-C_6) alkinyl; hydroxy (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl-;
 (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl-; nitro; kyan (C_1-C_6) alkyl-;
halogen (C_1-C_6) alkyl-; nitro (C_1-C_6) alkyl-; trifluormethyl;
trifluormethyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) acylamino-;
 (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-;
amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-;
 (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) acyl-;
 $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)alkyl-CO_2R^2$; $-C(O)N(R^2)_2$;
 $-(C_1-C_6)alkyl-C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)alkyl-$;
 $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)alkyl-$; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-NR^2(OR^2)$;
 $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý
substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny
zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-;
 $R^3C(O)O-(C_1-C_6)alkyl-$; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$;
 $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)alkyl-$; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)alkyl-$;
kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená
skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl;
 $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená
 OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam;
 $-OC(O)aryl(C_1-C_6)alkyl$; $-NH(C_1-C_6)alkyl-$; aryl $(C_1-C_6)alkyl-HN-$;
a ketal.

37. Sloučenina podle nároku 36, obecného strukturního vzorce (4a)

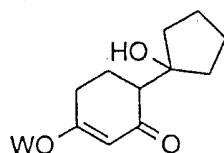


kde W má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

38. Sloučenina podle nároku 37, obecného strukturního vzorce (4b) nebo (4c)



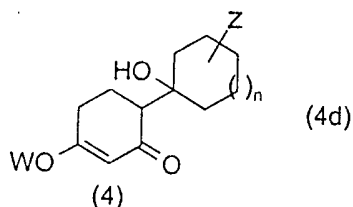
(4b)



(4c)

kde W má výše uvedený význam.

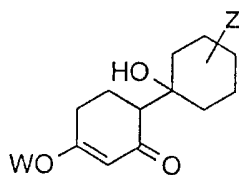
39. Sloučenina podle nároku 36, obecného strukturního vzorce (4d)



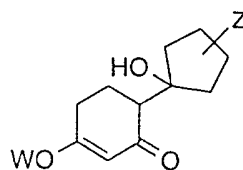
(4d)

kde W a Z má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

40. Sloučenina podle nároku 39, obecného strukturního vzorce (4e) nebo (4f)



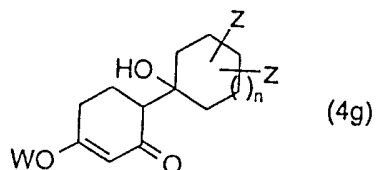
(4e)



(4f)

kde W a Z mají výše uvedený význam.

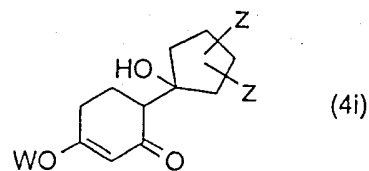
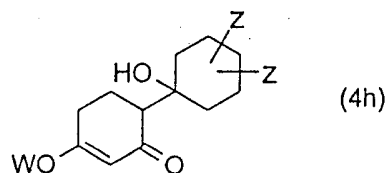
41. Sloučenina podle nároku 36, obecného strukturního vzorce (4g)



(4g)

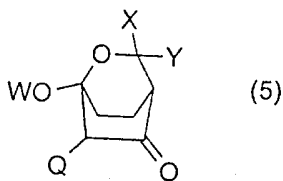
kde W a Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

42. Sloučenina podle nároku 41, obecného strukturního vzorce (4h) nebo (4i)



kde W a Z mají výše uvedený význam.

43. Sloučenina obecného strukturního vzorce (5)



kde

Q znamená halogen;

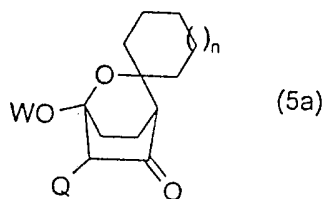
W znamená vodík nebo chránící skupinu; a

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo (C₅-C₈)cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C₁-C₁₂)alkylová, (C₂-C₁₂)alkenylová, (C₂-C₁₂)alkinylová skupina, (C₄-C₈)cykloalkylový kruh nebo

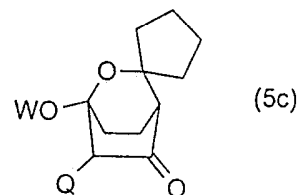
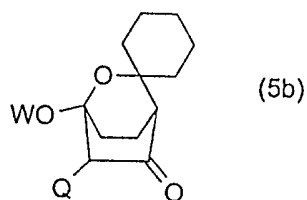
(C_5-C_8) cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C_1-C_6) alkyl; aryl; (C_2-C_9) heterocykloalkyl; (C_2-C_9) heteroaryl; aryl (C_1-C_6) alkyl-; =O; =CHO (C_1-C_6) alkyl; amino; hydroxy; (C_1-C_6) alkoxy; aryl (C_1-C_6) alkoxy-; (C_1-C_6) acyl; (C_1-C_6) alkylamino-; aryl (C_1-C_6) alkylamino-; amino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH-; (C_1-C_6) alkylamino-CO-; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkinyl; hydroxy (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl-; nitro; kyan (C_1-C_6) alkyl-; halogen (C_1-C_6) alkyl-; nitro (C_1-C_6) alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) acylamino-; (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-; amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)$ alkyl)₂amino (C_1-C_6) acyl-; -CO₂R²; -(C₁-C₆)alkyl-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; -(C₁-C₆)alkyl-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON=(C₁-C₆)alkyl-; R²ON=CR² (C_1-C_6) alkyl-; NR²(OR²); -(C₁-C₆)alkyl-NR²(OR²); -C(O)(NR²OR²); -(C₁-C₆)alkyl-C(O)(NR²OR²); -S(O)_mR²; kde každý substituent R² znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-; R³C(O)O-, kde R³ znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-; R³C(O)O-(C₁-C₆)alkyl-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)₂-; R⁴R⁵NS(O)₂(C₁-C₆)alkyl-; R⁴S(O)₂R⁵N-; R⁴S(O)₂R⁵N(C₁-C₆)alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl; -C(=NR⁶)(N(R⁴)₂); -(C₁-C₆)alkyl-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂), kde R⁶ znamená OR² nebo R², kde R² má výše uvedený význam; -OC(O)aryl (C_1-C_6) alkyl; -NH(C₁-C₆)alkyl-; aryl (C_1-C_6) alkyl-HN-; a ketal.

44. Sloučenina podle nároku 43, obecného strukturního vzorce (5a)



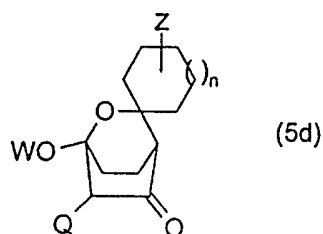
kde Q a W má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

45. Sloučenina podle nároku 44, obecného strukturního vzorce (5b) nebo (5c)



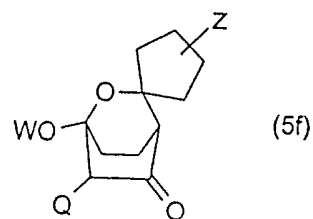
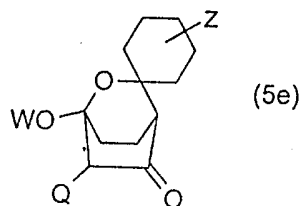
kde Q a W má výše uvedený význam.

46. Sloučenina podle nároku 43, obecného strukturního vzorce (5d)



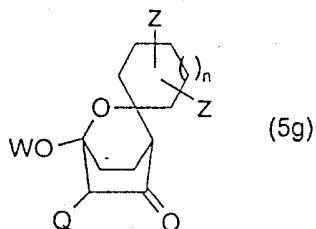
kde Q, W a Z má výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

47. Sloučenina podle nároku 46, obecného strukturního vzorce (5e) nebo (5f)



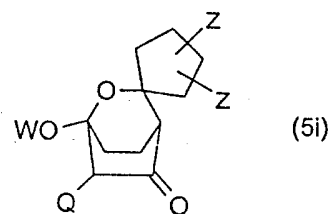
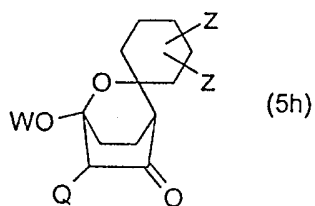
kde Q, W a Z mají výše uvedený význam.

48. Sloučenina podle nároku 43, obecného strukturního vzorce (5g)



kde Q, W a Z mají výše uvedený význam a n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

49. Sloučenina podle nároku 48, obecného strukturního vzorce (5h) nebo (5i)

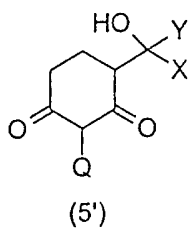


kde Q, W a Z mají výše uvedený význam.

50. Sloučenina podle nároku 43, kde Q znamená brom, jod, nebo chlor.

51. Sloučenina podle nároku 43, kde Q znamená brom.

52. Sloučenina obecného strukturního vzorce (5')



kde

Q znamená halogen; a

X a Y každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_{12}) alkyl, (C_2-C_{12}) alkenyl, (C_2-C_{12}) alkinyl, nebo X a Y společně s uhlíkem ke kterému jsou připojené tvoří (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh s tou výhradou, že (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh není aromatický kruh;

a kde uvedená (C_1-C_{12}) alkylová, (C_2-C_{12}) alkenylová, (C_2-C_{12}) alkinylová skupina, (C_4-C_8) cykloalkylový kruh nebo (C_5-C_8) cykloalkenylový kruh jsou případně substituované jednou až třemi nezávisle zvolenými skupinami Z, kde Z znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující kyan; halogen; (C_1-C_6) alkyl; aryl; (C_2-C_9) heterocykloalkyl; (C_2-C_9) heteroaryl; aryl (C_1-C_6) alkyl-; =O; =CHO (C_1-C_6) alkyl; amino; hydroxy; (C_1-C_6) alkoxy; aryl (C_1-C_6) alkoxy-; (C_1-C_6) acyl; (C_1-C_6) alkylamino-; aryl (C_1-C_6) alkylamino-; amino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy-CO-NH-; (C_1-C_6) alkylamino-CO-; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkinyl; hydroxy (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) acyloxy (C_1-C_6) alkyl-; nitro; kyan (C_1-C_6) alkyl-; halogen (C_1-C_6) alkyl-; nitro (C_1-C_6) alkyl-; trifluormethyl; trifluormethyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) acylamino-; (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acylamino-; amino (C_1-C_6) acyl-; amino (C_1-C_6) acyl (C_1-C_6) alkyl-; (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) acyl-; $((C_1-C_6)$ alkyl)₂amino (C_1-C_6) acyl-; $-CO_2R^2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- CO_2R^2 ; $-C(O)N(R^2)_2$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^2ON=CR^2(C_1-C_6)$ alkyl-; $NR^2(OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $NR^2(OR^2)$; $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; kde každý

substituent R^2 znamená skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-; $R^3C(O)O-$, kde R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, aryl, nebo aryl (C_1-C_6) alkyl-; $R^3C(O)O-(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$; $R^4R^5NS(O)_2(C_1-C_6)$ alkyl-; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1-C_6)$ alkyl-; kde m znamená 0, 1 nebo 2, a R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík nebo (C_1-C_6) alkyl; $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1-C_6)alkyl-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$, kde R^6 znamená OR^2 nebo R^2 , kde R^2 má výše uvedený význam; $-OC(O)aryl(C_1-C_6)alkyl$; $-NH(C_1-C_6)alkyl-$; aryl $(C_1-C_6)alkyl-HN-$; a ketal.