



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252499

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 05 02 85
(21) PV 8157-85

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 209/34

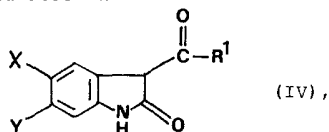
(40) Zveřejněno 15 01 87

(45) Vydáno 15 07 88

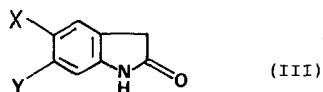
(72) Autor vynálezu KADIN SAUL BERNARD, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 3-substituovaných 2-oxindolů

Způsob výroby 3-substituovaných
2-oxindolů obecného vzorce IV



ve kterém X znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru, Y představuje atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru a R^1 znamená furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thienylmetylovou skupinu, a jejich solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



nechá reagovat s derivátem kyseliny obecného vzorce

$R^1-C(=O)-OH$

a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji sůl s bází. Vyráběné nové sloučeniny se používají jako výchozí látky pro přípravu analgeticky účinných 1,3-disubstituovaných 2-oxindolů.

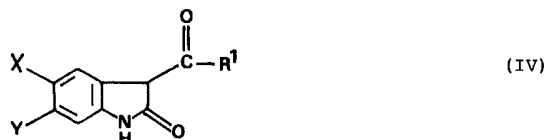
Vynález popisuje nové chemické sloučeniny, které jsou užitečné jako výchozí látky pro výrobu nových léčiv.

V souvisejících československých patentových spisech č. 252 480 a 252 498 jsou popsány nové 1,3-disubstituované deriváty 2-oxindolu, které jsou inhibitory enzymů cyklooxygenasy a lipoxygenasy. Dále pak tyto sloučeniny u savců, zejména u člověka, vykazují analgetickou účinnost a jsou proto užitečné k akutní aplikaci pro zmírnění nebo odstranění bolesti, jako bolestí vyskytujících se u pacientů po chirurgickém zákroku nebo po úrazu.

Kromě použitelnosti k akutní aplikaci za účelem zmírnění nebo odstranění bolesti lze tyto sloučeniny používat k chronické aplikaci savcům, zejména člověku, pro zmírnění symptomů chronických chorob, jako jsou záněty a bolest související s reumatoidní artritidou a osteoartritidou.

Ve shora citovaných československých patentových spisech jsou rovněž uvedeny způsoby výroby těchto sloučenin. Podle jednoho z těchto způsobů se jako výchozí látky používají sloučeniny podle tohoto vynálezu.

V souladu s tím se vynález týká nových 3-substituovaných 2-oxindolů obecného vzorce IV

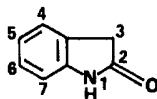


ve kterém

X znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

Y představuje atom, vodíku, atom fluoru nebo atom chloru a

R¹ znamená furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thienylmetylovou skupinu, a jejich solí s bázemi. Sloučeniny podle vynálezu jsou deriváty 2-oxindolu, což je bicyklický amid vzorce

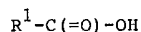


Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce IV a jejich solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

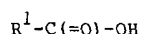
X a Y mají shora uvedený význam, nechá reagovat s derivátem kyseliny obecného vzorce



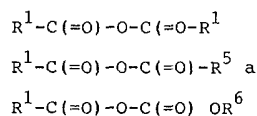
ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji sůl s bází.

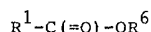
Postranní řetězec $-C(=O)-R^1$ se tedy do sloučeniny obecného vzorce III zavádí reakcí s derivátem odpovídající kyseliny obecného vzorce



v nižším alkanolu jako rozpouštědla (například v etanolu), v přítomnosti soli nižšího alkanolového rozpouštědla s alkalickým kovem (například v přítomnosti ethoxidu sodného), podle standardních metod. Mezi typické použitelné deriváty kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ náleží chloridy kyseliny, anhydridy kyseliny obecného vzorce



a jednoduché alkylestery obecného vzorce



v kterýchžto vzorcích R^5 představuje objemnou nižší alkylovou skupinu, jako skupinu terc.-butylovou a R^6 znamená nižší alkylovou skupinu.

Obvykle se používá malý nadbytek derivátu kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)-OH$ a alkoxid je obecně přítomen v množství od jednoho do dvou molektivalentů, vztaženo na shora zmíněný derivát kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$. Reakce mezi derivátem kyseliny obecného vzorce $R^1-C(=O)OH$ a sloučeninou obecného vzorce III se obvykle zahajuje při teplotě od 0 do 25 °C, ale k dokončení reakce se pak reakční směs obecně zahřívá na teplotu v rozmezí od 50 do 130 °C, s výhodou na teplotu okolo 80 °C. Za těchto podmínek se obvykle používají reakční doby pohybující se od několika hodin, například od dvou hodin, do několika dnů, například do dvou dnů. Reakční směs se pak ochladí, zředí se nadbytkem vody a okyselí se. Produkt obecného vzorce IV pak lze izolovat filtrací nebo standardními metodami extrakce rozpouštědlem.

2-oxindolové sloučeniny obecného vzorce III se připravují známými metodami nebo metodami analogickými metodami známým [viz "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", 2. vydání, ed. S. Coffey, sv. IV část A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, str. 448 až 450; Gassman a spol., Journal of Organic Chemistry, 42 1 340 (1977); Wright a spol., Journal of the American Chemical Society, 78, 221 (1956); Beckett a spol., Tetrahedron, 24, 6 093 (1968); americké patentové spisy č. 3 882 236, 4 006 161 a 4 160 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, 77 3 844 (1955); Protiva a spol., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44 2 108 (1979); McEvoy a spol., Journal of Organic Chemistry, 38, 3 350 (1973); Simet, Journal of Organic Chemistry, 28, 3 580 (1963) Wieland a spol., Chemische Berichte, 96, 253 (1963) a tam citované práce].

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou kyselé a tvoří soli s bázemi. Všechny tyto soli s bázemi, které je možno připravovat běžnými metodami, spadají do rozsahu vynálezu. Tak například je možno tyto soli připravit jednoduše tím způsobem, že se kyselá bažická složka, obvykle ve stechiometrickém poměru, uvedou do styku buď v nevodném, vodném nebo částečně vodném prostředí, tak jak je to v tom kterém případě vhodné. Výsledné soli se izolují buď filtrací, vysrážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo odpařením rozpouštědla, nebo v případě vodných roztoků lyofilizací. Typickými solemi sloučenin obecného vzorce IV, které je možno vyrábět, jsou soli s primárními, sekundárními nebo terciárními aminy, soli s alkalickými kovy a soli s kovy alkalických zemin. Zvláště cenné jsou soli s etanolaminem, dietanolaminem a trietanolaminem.

K výrobě solí je možno používat jak organická, tak anorganická zásaditá činidla, k nimž patří organické aminy, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů, hydrogen-uhličitany alkalických kovů, hydridy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany kovů alkalických zemin, hydridy kovů alkalických zemin a alkoxidy kovů alkalických zemin. Jako reprezentativní příklady těchto bází lze uvést primární aminy, jako n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyklohexylamin, benzylamin, p-toluidin, etanolamin a glukamin, sekundární aminy, jako diethylamin, dietanolamin, N-metylglukamin, N-metylanilin, morfolin, pyrrolidin a piperidin, terciární aminy, jako triethylamin, tri-etanolamin, N,N-dimetylanilin, N-ethylpiperidin a N-metylmorfolin, hydroxidy, jako hydroxid sodný, alkoxidy, jako ethoxid sodný a methoxid sodný a methoxid draselný, hydridy, jako hydrid vápníku a natriumhydrid, a uhličitany, jako uhličitán draselný a uhličitán sodný.

Vynález ilustrující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

3-(2-furoyl)-2-oxindol

K roztoku 5,5 g (0,24 mol) sodíku ve 150 ml etanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 13,3 g (0,10 mol) 2-oxindolu. Výsledná suspenze se ochladí v ledu a během 10 až 15 minut se k ní přikape 15,7 g (0,12 mol) 2-furoylchloridu. Chladicí lázeň se odstraní, po přidání 100 ml etanolu se reakční směs 7 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nechá přes noc stát. Pevný materiál se odfiltruje, vnese se do 400 ml vody a výsledná směs se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po ochlazení v ledu se pevný produkt odfiltruje a překrystaluje se ze 150 ml kyseliny octové. Získá se 8,3 g žlutého krystalického materiálu, tajícího za rozkladu při 209 až 210 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_9O_3N$

vypočteno 68,72 % C, 3,99 % H, 6,17 % N;

nalezeno 68,25 % C, 4,05 % H, 6,20 % N.

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se reakcí 2-oxindolu s chloridem vždy příslušné kyseliny získají následující další produkty:

3-(2-thenoyl)-2-oxindol o teplotě tání 189 až 190 °C (výťažek 17 %),

3-[2-(2-thienyl)acetyl]-2-oxindol o teplotě tání 191 až 192,5 °C (výťažek 38 %) a

5-chlor-3-[2-(2-thienyl)acetyl]-2-oxindol o teplotě tání 228 až 230 °C (výťažek 22 %).

P ř í k l a d 3

3-(3-furoyl)-2-oxindol

K roztoku 2,8 g (0,12 mol) sodíku ve 200 ml etanolu se za míchání přidá nejprve 13,3 g (0,10 mol) 2-oxindolu a pak 16,8 g etyl-3-furoátu. Směs se 47 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s 200 ml etheru, pevný materiál se odfiltruje a odloží se. Filtrát se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s diisopropyletherem a směs se zfiltruje. Pevný podíl se suspenduje ve 250 ml vody, suspenze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a výsledná směs se míchá, přičemž se z ní vysráží pevný produkt, který se izoluje filtrací a překrystaluje se nejprve z kyseliny octové a pak z acetonitrilu. Získá se 705 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 185 až 186 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_9O_3N$

vypočteno 68,72 % C, 3,99 % H, 6,17 % N;

nalezeno 68,72 % C, 4,14 % H, 6,14 % N.

P ř í k l a d 3A

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se reakcí příslušného 2-oxindolu s etylesterem odpovídající karboxylové kyseliny získají následující sloučeniny:

- 5-chlor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol o teplotě tání 190 až 192 °C (výtěžek 36 %),
- 5-chlor-3-(2-furoyl)-2-oxindol o teplotě tání 234 až 235 °C (výtěžek %),
- 5-chlor-3-(2-fenylacetyl)-2-oxindol o teplotě tání 241 až 243 °C (výtěžek 61 %),
- 5-fluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol o teplotě tání 222 až 224 °C (výtěžek 51 %),
- 5-fluor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol o teplotě tání 200 až 203 °C (výtěžek 26 %),
- 6-fluor-3-(2-furoyl)-2-oxindol o teplotě tání 239 až 242 °C (výtěžek 26 %) a
- 6-chlor-5-fluor-3-(2-thenoyl)-2-oxindol o teplotě tání 212 až 215 °C (výtěžek 20 %).

P ř í k l a d 4

5-chlor-2-oxindol

K suspenzi 100 g (0,55 mol) 5-chlorisatinu v 930 ml etanolu se za míchání přidá 40 ml (0,826 mol) hydrazin-hydrátu, čímž vznikne červený roztok. Tento roztok se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž se z něj vyloučí sraženina. Reakční směs se míchá přes noc a pak se sraženina odfiltruje. Získá se 5-chlor-3-hydrazono-2-oxindol ve formě žluté pevné látky.

Tato látka, která po vysušení ve vakuové sušárně má hmotnost 105,4 g, se během 10 minut po částech přidá k roztoku 125,1 g methoxidu sodného v 900 ml absolutního etanolu. Výsledný roztok se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se zahustí ve vakuu. Pryskyřičnatý pevný odparek se rozpustí ve 400 ml vody, vodný roztok se odbarví aktivním uhlím a vylije se do směsi 1 litru vody a 180 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, obsahující kousky ledu. Vysrážený červenožlutý pevný materiál se odfiltruje, důkladně se promyje vodou, vysuší se, promyje se dietytherem a nakonec se překrystaluje z etanolu. Získá se 48,9 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 193 až 195 °C.

P ř í k l a d 5

4-chlor-2-oxindol a 6-chlor-2-oxindol

A. 3-chlor-isonitrosoacetanilid

K roztoku 113,23 g (0,686 mol) chloralhydrátu ve 2 litrech vody se za míchání přidá nejprve 419 g (2,95 mol) síranu sodného a pak roztok připravený z 89,25 g (0,70 mol) 3-chloranilinu, 62 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 500 ml vody, přičemž se vyloučí hustá sraženina. K směsi se za míchání přidá roztok 155 g (2,23 mol) hydroxylaminu v 50 ml vody, reakční směs se za neustálého míchání pomalu zahřeje a zhruba 6 hodin se udržuje na teplotě mezi 60 a 70 °C, během kteréžto doby se k ní k usnadnění míchání přidá další 1 litr vody. Výsledná směs se ochladí, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 136,1 g 3-chlor-isonitrosoacetanilidu.

B. 4-chlorisatin a 6-chlorisatin

K 775 ml koncentrované kyseliny sírové, přehřáté na 70 °C, se za míchání přidá 136 g 3-chlor-isonitrosoacetanilidu takovou rychlostí, aby se teplota reakčního prostředí udržela mezi 75 až 85 °C. Po přidání všeho pevného materiálu se reakční směs ještě 30 minut zahřívá na 90 °C, pak se ochladí a za míchání se pomalu vylije na cca 2 litry ledu. K udržení teploty pod teplotou místnosti se podle potřeby přidá ještě další led. Vyloučená červenooranžová sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Pevný materiál se suspenduje ve 2 litrech vody a přidáním cca 700 ml 3N hydroxidu sodného se uvede do roztoku. Roztok se zfiltruje a jeho pH se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 8. Přidá se 120 ml směsi 80 dílů vody a 20 dílů koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vysrážený pevný produkt se odfiltruje a po promytí se vysuší. Získá se 50 g surového 4-chlorisatinu. Filtrát po izolaci 4-chlorisatinu se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 0, přičemž se vyloučí další sraženina, která po odfiltrování, promytí vodou a vysušení poskytne 43 g surového 6-chlorisatinu.

Surový 4-chlorisatin se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 43,3 g látky tající při 258 až 259 °C.

Surový 6-chlorisatin se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 36,2 g látky tající při 261 až 262 °C.

C. 4-chlor-2-oxindol

K suspenzi 43,3 g 4-chlorisatinu ve 350 ml etanolu se přidá 17,3 hydrazin-hydrátu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindolu o teplotě tání 235 až 236 °C.

K roztoku 22 g sodíku ve 450 ml bezvodého etanolu se za míchání po částech přidá 43,5 g 4-chlor-3-hydrazono-2-oxindolu, výsledný roztok se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zahustí se na pryskyřičnatý zbytek, který se rozpustí ve 400 ml vody. Roztok se odbarví aktivním uhlím a vylije se do směsi 1 litru vody a 45 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po vysušení se překrystaluje z etanolu. Získá se 22,4 g 4-chlor-2-oxindolu tajícího za rozkladu při 216 až 218 °C.

D. 6-chlor-2-oxindol

Analogickým postupem jako v odstavci C se reakcí 6-chlorisatinu s hydrazin-hydrátem získá 14,2 g 6-chlor-2-oxindolu o teplotě tání 196 až 198 °C.

P ř í k l a d 6

5,6-difluor-2-oxindol

Analogickým postupem jako v odstavcích A a B příkladu 5 se reakcí 3,4-difluoranilinu s chloral-hydrátem a hydroxylaminem, a následující cyklizací působením kyseliny sírové získá 5,6-difluorisatin, který se podrobí reakci s hydrazin-hydrátem a pak methoxidem sodným v etanolu analogickým postupem jako v příkladu 4. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 187 až 190 °C.

P ř í k l a d 7

5-fluor-2-oxindol

K roztoku 11,1 g (0,1 mol) 4-fluoranilinu ve 200 ml dichlormetanu se při teplotě od -60°C do -65°C za míchání přikape roztok 10,8 g (0,1 mol) terc.butylhypochloritu ve 25 ml dichlormetanu. V míchání při teplotě -60 až -65°C se pokračuje ještě 10 minut, načež se k směsi přikape roztok 13,4 g (0,1 mol) etyl-2-(methylthio)acetátu ve 25 ml dichlormetanu. Směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě -60°C , načež se při teplotě -60 až -65°C přikape k roztoku 11,1 g (0,11 mol) triethylaminu ve 25 ml dichlormetanu. Chladicí lázeň se odstraní a po ohřátí reakční směsi na teplotu místnosti se k ní přidá 100 ml vody. Fáze se oddělí, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 350 ml dietylétheru, k němuž bylo přidáno 40 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se fáze oddělí a etherická fáze se promyje nejprve vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se etherická fáze odpaří ve vakuu. Získá se 17 g oranžově hnědé pevné látky, která se trituruje s isopropyletherem. Pevný materiál pak poskytne po překrystalování z etanolu 5,58 g 5-fluor-3-methylthio-2-oxindolu o teplotě tání $151,5$ až $152,5^{\circ}\text{C}$.

Analýza: pro $\text{C}_9\text{H}_8\text{ONFS}$

vypočteno 54,80 % C, 4,09 % H, 7,10 % N;

nalezeno 54,74 % C, 4,11 % H, 7,11 % N.

986 mg (5,0 mmol) shora připraveného 5-fluor-3-methylthio-2-oxindolu se přidá k směsi dvou kávových lžiček Raney-niklu a 50 ml absolutního etanolu, a reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Katalyzátor se oddělí dekantací a promyje se absolutním etanolem. Spojené etanolicke roztoky se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Dichlormetanový roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 475 mg 5-fluor-2-oxindolu o teplotě tání 121 až 134°C .

P ř í k l a d 8

6-chlor-5-fluor-2-oxindol

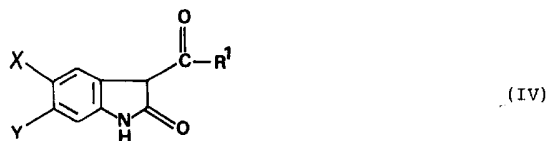
K 130 ml toluenu se za míchání přidá 24,0 g (0,165 mol) 3-chlor-4-fluoranilinu a 13,5 ml (0,166 mol) pyridinu. Vzniklý roztok se ochladí na cca 0°C a přidá se k němu 13,2 ml (0,166 mol) 2-chloracetylchloridu. Reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje nejprve dvakrát vždy 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a pak 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Výsledný toluenový roztok se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se 32,6 g (88 %) N-(2-chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilinu.

26,63 g tohoto N-(2-chloracetyl)-3-chlor-4-fluoranilinu se důkladně promísí s 64 g bezvodého chloridu hlinitého a směs se 8,5 hodiny zahřívá na 210 až 230°C . Reakční směs se vylije za míchání do směsi ledu a 1N kyseliny chlorovodíkové, výsledná směs se míchá ještě 30 minut, načež se pevný materiál odfiltruje. Získá se 22,0 g pevného produktu, který se rozpustí ve směsi stejných dílů etylacetátu a hexanu, a chromatografuje se na 800 g silikagelu. Po odpaření příslušných vymytých frakcí se získá 11,7 g N-(2-chloracetyl)-2-chlor-4-fluoranilinu a pak 3,0 g 6-chlor-5-fluor-2-oxindolu. Posledně zmíněný produkt poskytne po překrystalování z toluenu 1,70 g (výtěžek 7 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 196 až 206°C .

Podle NMR spektroskopie je tento produkt znečištěn určitým množstvím 4-chlor-5-fluor-2-oxindolu. Jako druhý podíl se získá ještě 0,8 g tohoto produktu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby 3-substituovaných 2-oxindolů obecného vzorce IV



ve kterém

X znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

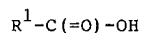
Y představuje atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru a

R¹ znamená furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thienylmetylovou skupinu, a jejich soli s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

X a Y mají shora uvedený význam, nechá reagovat s derivátem kyseliny obecného vzorce

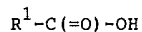


ve kterém

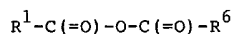
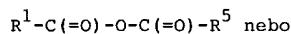
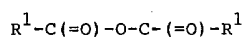
R₁ má shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji sůl s bází.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v nižším alkanolu jako rozpouštědle, v přítomnosti soli tohoto nižšího alkanolu s alkalickým kovem.

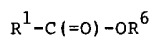
3. Způsobem podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako derivát kyseliny obecného vzorce



použije chlorid této kyseliny, anhydrid kyseliny obecného vzorce



nebo alkylester obecného vzorce



ve kterýchžto vzorcích

R¹ má shora uvedený význam,

R⁵ představuje objemnou nižší alkylovou skupinu, jako skupinu terc.butylovou a

R⁶ znamená nižší alkylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Y znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X znamená atom vodíku nebo atom chloru v poloze 5, Y představuje atom vodíku a R^1 znamená 2-fluorovou nebo 2-thienylovou skupinu.