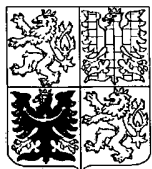


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.05.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 17.05.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/134559

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.03.2001
(Věstník č. 3/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1800

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/75

C 07 D 213/73

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:
Braish Tamin Fehme, Groton, CT, US;
Caron Stéphane, Groton, CT, US;
Castaldi Michael James, Pawcatuck, CT, US;

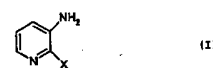
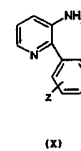
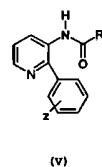
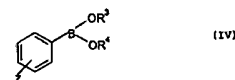
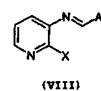
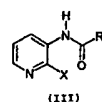
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, jeho derivátů substituovaných na fenylové skupině a jejich solí

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce III nebo VIII se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalysátoru, čímž se získá sloučenina obecného vzorce V nebo X. Výhodně se sloučenina obecného vzorce III nebo VIII připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce II nebo VII v inertním reakčním rozpouštědle. Ze sloučeniny obecného vzorce V se s výhodou odštěpí chránicí skupina, čímž se získá sůl sloučeniny obecného vzorce X.



01-669-00-MA

Způsob přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, jeho derivátů substituovaných na fenylové skupině a jejich solí

Oblast techniky

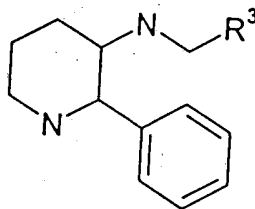
Vynález se týká způsobu přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, jeho derivátů substituovaných na fenylu a jejich solí. 2-fenyl-3-aminopyridin a jeho substituované deriváty jsou použitelné pro přípravu sloučenin, které jsou použitelné jako antagonisty substance P.

Dosavadní stav techniky

Substance P je přírodní undekapeptid patřící do tachykininové rodiny peptidů, jejíž členové vykazují rychlý stimulační účinek na tkáň hladkého svalstva. Substance P je farmaceuticky účinný neuropeptid, který je produkován ssavci a který vykazuje charakteristickou sekvenci aminokyselin, jak je popsáno v US patentu č. 4 680 283. Účast substance P a ostatních tachykininů v pathofysiologii řady nemocí je popsána v dosavadním stavu techniky. Například je známo, že substance P je spojena s přenosem bolesti nebo migrény, jakož i s poruchami centrálního nervového systému, jako jsou úzkostlivé stavy a schizofrenie, s respiračními nebo zánětlivými onemocněními, jako je asthma a revmatická artritida, s poruchami zažívacího traktu, jako je vředovitá kolitida, dráždivý střevní syndrom a Crohnovo onemocnění. Je známo, že antagonisty tachykininu jsou použitelné pro léčení těchto stavů a léčení kardiovaskulárních onemocnění, alergických stavů, imunoregulace, vasodilatace, bronchospasmy, reflexní nebo neuronové kontroly vnitřností, senilní demence

Alzheimerova typu, zvracení, úžehu a infekcí *Helicobacter pylori*.

Řada antagonistů substance P se může připravit z 2-fenyl-3-aminopyridinu. Například US patent č. 5 323 929 popisuje antagonisty substance P obecného vzorce



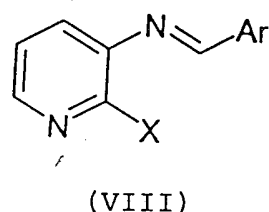
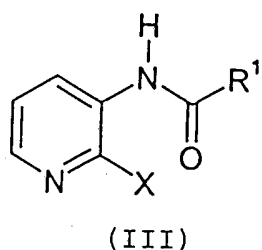
kde R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná arylová, heteroarylová nebo cycloalkylová skupina. Tyto antagonisty se mohou připravit redukcí 2-fenyl-3-aminopyridinu a následující reduktivní aminací vzniklého 2-fenyl-3-aminopiperidinu za použití příslušného aldehydu obecného vzorce R^3CHO . Alternativně se tyto antagonisty substance P mohou připravit reakcí 2-fenyl-3-aminopyridinu se sloučeninou obecného vzorce R^3CHO nebo R^3CH_2X , kde X je odstupující skupina, za vzniku pyridinového analogu antagonistu substance P. Pyridinový analog se pak redukuje na konečný produkt.

Další antagonisty substance P se mohou připravit z 2-fenyl-3-aminopyridinu postupem popsaným v US patentu č. 5 773 450 a ve WO 97/08144 a PCT/IB97/01466. Metody používající 2-fenyl-3-aminopyridin pro přípravu antagonistů substance P jsou také popsány v US patentu č. 5 232 929.

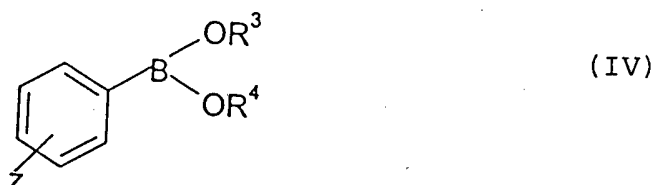
Avšak běžný způsob přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu popsaný Millerem a Farrellem (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 6441 až 6444) je však citlivý na vzduch a poskytuje relativně nízké výtěžky.

Podstata vynálezu

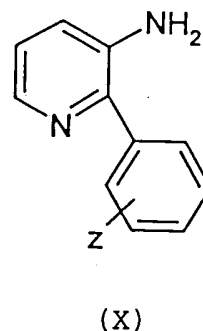
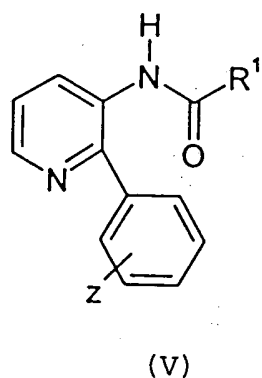
Předložený vynález se týká způsobu přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, jeho derivátů substituovaných na fenylu a jejich solí. Podle jednoho rysu vynález zahrnuje reakci sloučenin obecného vzorce III nebo VIII



se sloučeninou obecného vzorce IV



v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalysátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce V nebo X



kde

X je atom chloru, bromu nebo jodu,

15.05.00

Z je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupina, trifluormethoxyskupina, atom fluoru nebo chloru,

Ar je arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 skupinami R^5 ,

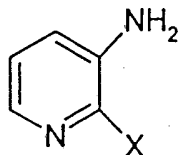
R^1 je nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, kde alkylová, cykloalkylová a arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 skupinami R^5 ,

R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jestliže R^3 a R^4 jsou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, mohou dohromady tvořit cyklickou strukturu,

a každý ze substituentů R^5 je na sobě nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsufonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-OC(O)-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-OC(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v obou alkylových skupinách, alkyl-C(O)O-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-C(O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, kde jeden nebo dva atomy

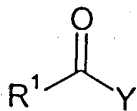
uhlíku této cykloalkylové skupiny mohou být případně nahrazeny atomem dusíku, kyslíku nebo síry.

Ve výhodném provedení se sloučenina obecného vzorce III nebo VIII připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I

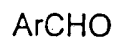


(I)

se sloučeninou obecného vzorce II nebo VII



(II)



(VII)

v inertním reakčním rozpouštědle,

kde

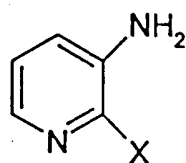
Y je atom chloru, bromu, jodu nebo skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ a R^2 je nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, přičemž alkylová, cykloalkylová a arylová skupina může být popřípadě substituována 1 až 3 skupinami R^5 ,

přičemž tato reakce sloučeniny obecného vzorce III nebo VIII se sloučeninou obecného vzorce IV probíhá v postatě současně nebo bezprostředně následovně s reakcí sloučeniny obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce II nebo VII.

Ze sloučeniny obecného V se s výhodou odstraní chránicí skupina ve vodné kyselině, čímž se získá sůl sloučeniny obecného vzorce X.

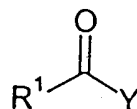
Podle jednoho rysu výše popsaného způsobu předložený vynález zahrnuje následující stupně:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce I



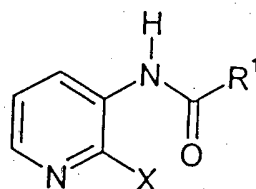
(I)

se sloučeninou obecného vzorce II



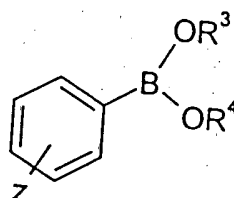
(II)

v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



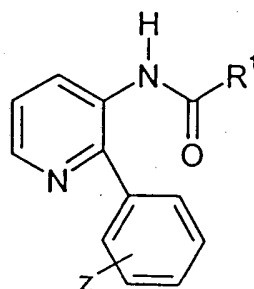
(III)

(b) reakci sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV



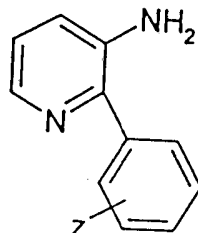
IV)

v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalyzátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



(V)

(c) odstranění chránicí skupiny ve sloučenině obecného vzorce V ve vodné kyselině za vzniku soli sloučeniny obecného vzorce X



(X)

kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ mají výše uvedený význam.

Podle jiného rysu výše popsaného způsobu předložený vynález zahrnuje stupně:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce I



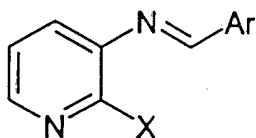
(I)

se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

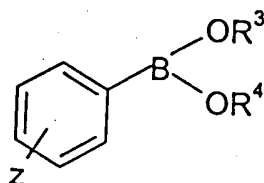
v inertním reakčním rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

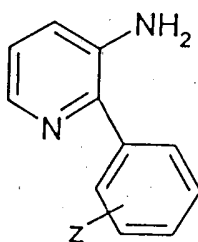
a

(b) v podstatě současně nebo bezprostředně po stupni (a) reakci sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalyzátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce X



(X)

přičemž stupeň (a) se dále provádí v přítomnosti base, jestliže stupně (a) a (b) probíhají v postatě současně, a kde Ar, X, Z, R³, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený výše.

Ve výhodném provedení vynálezu X je atom chloru, Z je atom vodíku a Y, kde je to relevantní, je atom chloru.

Ve výhodném provedení Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl a naftyl, případně substituované 1 až 3 skupinami R⁵.

Podle jiného rysu předloženého vynálezu jsou skupiny R¹ a R² stejné a s výhodou jsou obě skupiny methyly.

Podle jiného rysu R¹ je methyl a R² je terc.butyl.

Podle dalšího rysu R¹ a R² jsou na sobě nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a fenyl.

Podle dalšího výhodného rysu R³ a R⁴ jsou atomy vodíku.

V jiném výhodném provedení každý ze substituentů R⁵ je na sobě nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl,

benzyl, trifluormethyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru a trifluormethoxy skupinu.

Podle dalšího výhodného provedení je Z atom vodíku, R^1 a R^2 jsou skupiny stejné na sobě nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a fenyl a jsou případně substituované 1 až 3 skupinami R^5 , R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a každý ze substituentů R^5 je na sobě nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, trifluormethyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxy skupinu.

Pokud není uvedeno jinak, zde užívaný výraz "alkyl" znamená nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek, což zahrnuje, ale ne pouze, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc.butyl.

Výraz "alkenyl" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro jednovazný uhlovodíkový zbytek s alespoň jednou dvojnou vazbou uhlík-uhlík, což zahrnuje, ale ne pouze, vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl a včetně E a Z isomerů těchto alkenylových zbytků.

Výraz "alkinyl" se používá, pokud není uvedeno jinak, pro jednovazný uhlovodíkový zbytek s alespoň jednou trojnou vazbou uhlík-uhlík, což zahrnuje, ale ne pouze, ethinyl, 2-propinyl a 3-butinyl.

Výraz "aryl" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro aromatický zbytek, což zahrnuje, ale ne pouze, fenyl, naftyl, pyridyl, chinolyl, thienyl, furyl, oxazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, imidazolyl a pyrazolyl.

Výraz "alkoxy skupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro -O-alkylový zbytek, což zahrnuje, ale ne pouze, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, isopropoxy skupinu, n-butoxy skupinu, isobutoxy skupinu a terc.butoxy skupinu.

15.05.00

Výraz "halogen" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro substituenty odvozené od atomu fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výraz "halogenem substituovaná alkylová skupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro alkylový zbytek substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, což zahrnuje, ale ne pouze, chlormethyl, difluormethyl, trifluormethyl a 2,2,2-trichlorethyl.

Výraz "halogenem substituovaná alkoxykupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro alkoxylový zbytek substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, což zahrnuje, ale ne pouze, chlormethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu a 2,2,2-trichloethoxyskupinu.

Výraz "alkylthioskupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro zbytek -S-alkyl, což zahrnuje, ale ne pouze, methylthioskupinu, etylthioskupinu, n-propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, n-butylthioskupinu, isobutylthioskupinu a terc.butylthioskupinu.

Výraz "alkylsulfinylová skupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro zbytek -SO-alkyl, což zahrnuje, ale ne pouze, methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu a isopropylsulfinylovou skupinu.

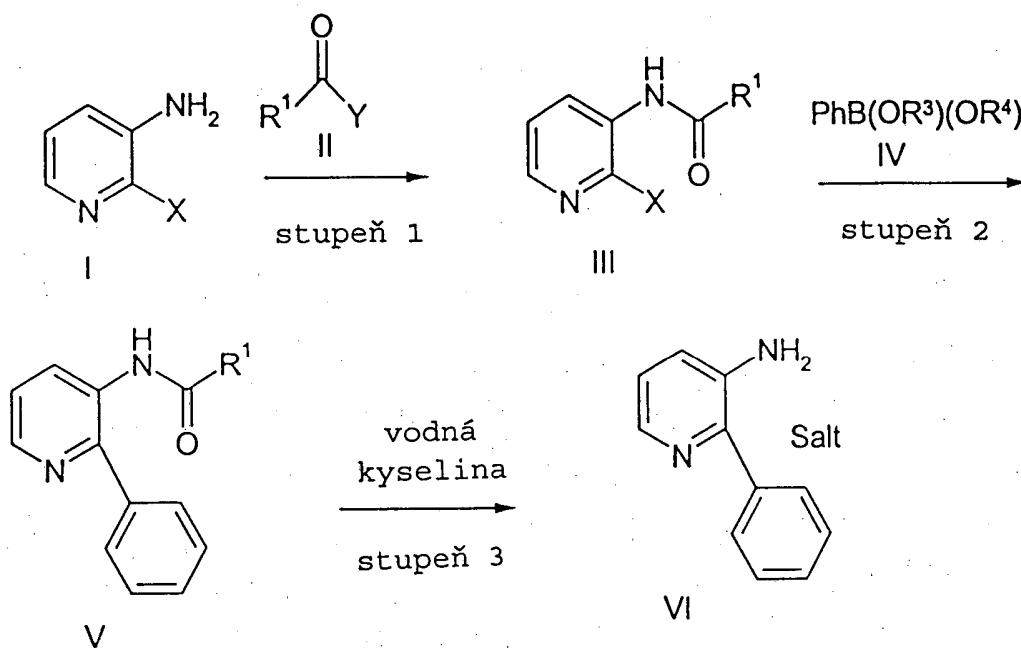
Výraz "alkylsulfonylová skupina" se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro zbytek -SO₂-alkyl, což zahrnuje, ale ne pouze, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu a isopropylsulfonylovou skupinu.

Všechny publikace, patenty a patentové přihlášky jsou zde začleněny jako odkazy.

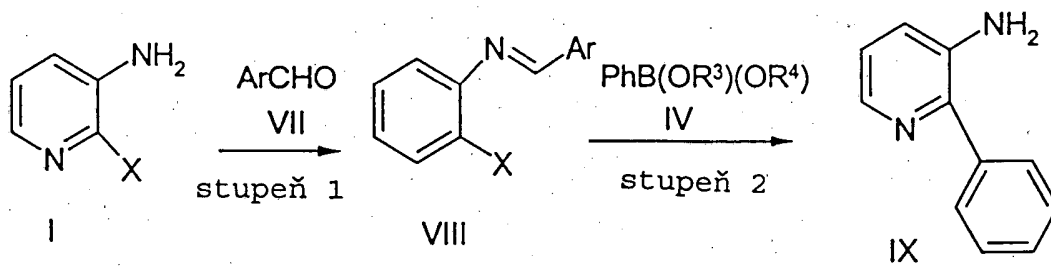
Způsobem podle předloženého vynálezu je možno připravit 2-fenyl-3-aminopyridin a jeho substituované deriváty ve vyšším výtěžku než jakým se připravoval běžným způsobem a tento způsob je méně citlivý na vzduch.

Příprava 2-fenyl-3-aminopyridinu podle vynálezu je znázorněna v následujících reakčních schemech.

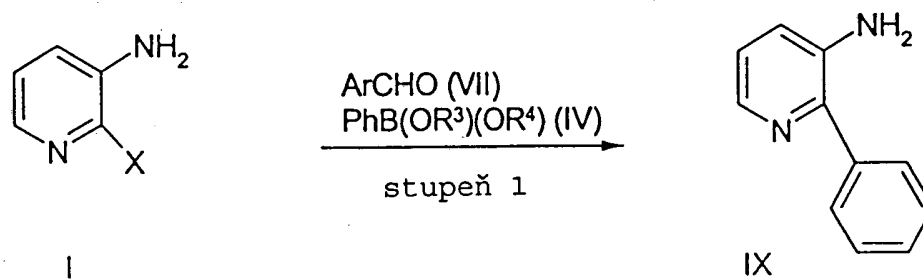
Schema 1



Schema 2



Schema 3



Stupeň 1 ze schematu 1 zahrnuje zavedení chránicí skupiny do sloučeniny obecného vzorce I. Zejména se sloučenina obecného vzorce I nechá reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce II v přítomnosti base a inertního rozpouštědla při teplotě mezi -20°C a 60°C po dobu 1 až 48 hodin za vzniku acylovaného anilinu obecného vzorce III. Vhodnými basemi jsou, avšak bez omezení, triethylamin, diisopropylethylamin, 2,6-lutidin, N,N,N',N'-tetramethylethylendiamin, uhličitan draselný, hydroxid sodný a hydroxid draselný. Vhodnými inertními reakčními rozpouštědly jsou, ale bez omezení, dichlormethan, dichlorethan a toluen. Na příklad podle jednoho provedení se stupeň 1 ve schematu 1 provádí v přítomnosti triethylaminu a dichlormethanu při teplotě mezi 0°C a teplotě místnosti po dobu asi 14 hodin.

Stupeň 2 ze schematu 1 zahrnuje Suzukiho reakci (Miyaura a j. Chem Rev. 1995, 95, 2457) mezi sloučeninou obecného vzorce III a sloučeninou obecného vzorce IV za vzniku biarylu obecného vzorce V. Stupeň 2 se provádí v inertním rozpouštědle v přítomnost base a palladiového katalysátoru při teplotě mezi teplotou místnosti a 125°C po dobu mezi 30 minutami a 48 hodinami za vzniku sloučeniny obecného vzorce V. Vhodnými basemi jsou, avšak bez omezení, uhličitan sodný, hydrogen-uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid draselný, hydroxid sodný, fluorid draselný a hydroxid barnatý. Vhodnými palladiovými katalysátory jsou, avšak bez omezení, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), dichlorbis(trifenylfosfin)palladium(II), octan palladnatý, dimerní allyl-palladiumchlorid, a tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0). Reakční prostředí může také popřípadě obsahovat triarylfosfin se 6 až 10 atomy uhlíku v každé arylové části nebo trialkylfosfin s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, přičemž jako příklady, avšak bez omezení, je možno jmenovat trifenylfosfin, tri-terc.butylfosfin a tri-o-tolyfosfin. Vhodnými inertními reakčními rozpouštědly jsou, avšak bez

omezení, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimethoxyethan, ethanol, dimethylformamid a dimethylacetamid, popřípadě obsahující vodu. Například podle jednoho provedení se stupeň 2 ve schematu 1 provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce III s fenyloboronovou kyselinou v přítomnosti uhličitanu sodného a palladiového katalyzátoru tetrakis(trifenylofosfin)palladia(0) ve směsi toluenu, ethanolu a vody, při teplotě asi 100° C po dobu asi 8 hodin.

Stupeň 3 ve schematu 1 zahrnuje odstranění chránicí skupiny ve sloučenině obecného vzorce V. Zejména se acylovaný anilin obecného vzorce V nechá reagovat s vodnou kyselinou po dobu 1 až 48 hodin při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku za vzniku soli 2-fenyl-3-aminopyridinu (sloučenina vzorce VI). Vhodnými kyselinami jsou, avšak bez omezení), kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina trifluoroctová. Například podle jednoho způsobu provedení stupně 3 se reakce provádí v kyselině chlorovodíkové při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin a získá se hydrochloridová sůl 2-fenyl-3-aminopyridinu.

Stupeň 1 ve schematu 2 zahrnuje tvorbu iminu. Anilin obecného vzorce I se nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce VII v inertním reakčním rozpouštědle za použití dehydratačního činidla nebo dehydratační aparatury při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku po dobu 4 až 48 hodin za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII. Vhodnými inertními rozpouštědly jsou, avšak bez omezení, toluen, xylen, tetrahydrofuran, heptan, dioxan a dimethoxyethan. Vhodnými dehydratačními činidly jsou, avšak bez omezení, síran hořečnatý, chlorid titaničitý a síran sodný, popřípadě se může použít Dean-Starkova aparatura. Například podle jednoho provedení se může nechat reagovat sloučenina obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce VII v toluenu po dobu asi 18

16.05.00

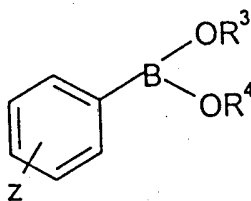
hodin za použití Dean-Starkovy aparatury a získá se sloučenina obecného vzorce VIII.

Stupeň 2 ve schematu 2 zahrnuje Suzukiho reakci mezi sloučeninou obecného vzorce VIII a sloučeninou obecného vzorce IV za vzniku 2-fenyl-3-aminopyridinu (vzorce IX). Zejména se sloučenina obecného vzorce VIII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV v inertním reakčním rozpouštědle, popřípadě obsahujícím vodu, v přítomnosti base a palladiového katalyzátoru při teplotě místnosti až 125° C po dobu 10 minut až 24 hodin a získá se 2-fenyl-3-aminopyridin (vzorce IX). Vhodnými basemi jsou, avšak bez omezení, uhličitán sodný, hydrogenuhlíčan sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid barnatý. Vhodnými palladiovými katalyzátory jsou, avšak bez omezení, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), dichlorbis(trifenylfosfin)palladium(II), octan palladnatý, dimer allylpalladiumchloridu a tris(dibenzylidenaceton)palladium(0). Reakční prostředí může také obsahovat triarylfosfin s 6 až 10 atomy uhlíku v každé arylové části nebo trialkylfosfin s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části. Jako příklady je možno uvést, avšak bez omezení, trifenylfosfin, tri-terc.butylfosfin a tri-o-tolylfosfin. Vhodnými rozpouštědly jsou, avšak bez omezení, tetrahydrofuran, toluen, dioxan, dimethoxyethan, ethanol, dimethylformamid a dimethylacetamid. Například podle jednoho způsobu provedení se sloučenina obecného vzorce VIII nechá reagovat s fenylboronovou kyselinou v přítomnosti uhličitanu sodného a tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve směsi toluenu a vody při teplotě asi 100° C po dobu 30 minut za vzniku 2-fenyl-3-aminopyridinu.

Schema 3 se týká provedení podle předloženého vynálezu obdobného způsobu ze schematu 2, ale chránění anilinu obecného vzorce I probíhá in situ, to je stupně vzniku chráněné sloučeniny a reakce této sloučeniny s fenylskupinou, jak je ve stupních 1 a 2 schematu 2, probíhají v podstatě současně.

Jmenovitě v schematu 3 se sloučenina obecného vzorce I nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce VII a sloučeninou obecného vzorce IV v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalyzátoru při teplotě místnosti až teplotě 125° C po dobu 10 minut až 48 hodin a získá se 2-fenyl-3-aminopyridin (vzorce IX). Vhodnými basemi jsou, avšak bez omezení, hydroxid sodný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid draselný a hydroxid barnatý. Vhodnými palladiovými katalyzátory jsou, avšak bez omezení, octan palladnatý, tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0), dichlorobis(trifenylfosfin)palladium(II), dimer allylpalladiumchloridu a tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0). Reakční prostředí může popřípadě také obsahovat triarylfosfin s 6 až 10 atomy uhlíku v každé arylové části nebo trialkylfosfin s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části. Jako příklady lze uvést, ale bez omezení, trifenylfosfin, tri-terc.butylfosfin a tri-o-tolylfosfin. Vhodnými inertními reakčními rozpouštědly jsou, ale bez omezení, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan, ethanol, dimethylformamid a dimethylacetamid. Reakční prostředí může také obsahovat vodu. Například podle jednoho způsobu provedení se sloučenina obecného vzorce I se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII a fenylboronovou kyselinou v přítomnosti hydroxidu sodného a octanu palladnatého a trifenylfosfinu, ve směsi toluenu a vody při teplotě asi 100° C po dobu asi 18 hodin, čímž se získá 2-fenyl-3-aminopyridin.

Deriváty 2-fenyl-3-aminopyridinu, kde fenylová skupina je substituována skupinou Z, jak je definována výše, a Z má jiný význam než atom vodíku, se mohou připravit použitím odpovídající sloučeniny obecného vzorce



místo sloučeniny obecného vzorce



v uvedených reakčních schématech.

2-fenyl-3-aminopyridin se může převést na antagonisty substance P způsoby popsanými v US patentech č. 5 323 929, 5 232 929, 5 773 450; a ve WO 97/08144 a PCT/IB97/01466.

Takto vzniklé antagonisty substance P jsou schopné tvořit řadu solí s různými anorganickými a organickými kyselinami. I když tyto sole musí být farmaceuticky přijatelné pro podávání živočichům, je často v praxi žádoucí izolovat basickou sloučeninu z reakční směsi nejprve jako sůl, která není farmaceuticky přijatelná, pak ji převést na volnou basi reakcí s alkalickým reakčním činidlem a pak volnou basi převést na farmaceuticky přijatelnou sůl s kyselinou. Soli s kyselinou se snadno připravují reakcí base s v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědle nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Po odpaření rozpouštědla se získá požadovaná sůl v pevném stavu. Jako kyseliny používané pro přípravu farmaceuticky přijatelných solí basických sloučenin s kyselinami jsou vhodné ty, které tvoří netoxické soli s kyselinami, to je soli obsahující farmaceuticky přijatelný anion, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrát, sulfát nebo hydrogensulfát, fosfát nebo hydrogenfosfát, acetát, laktát, citrát nebo hydrogencitrát, vinan nebo hydrogenvinan, sukcinát, maleát, fumarát, glukonát, glukarát, benzoát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulofonát, p-toluensulfonát a pamoátové sole (t.j. 1,1'-methylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoáty).

Antagonisty substance P vzniklé za použití 2-fenyl-3-aminopyridinu jako meziprojektu vykazují signifikantní účinnost vazby na receptor substance P a proto jsou cenné pro léčení řady klinických stavů, které jsou charakteristické přebytkem účinnosti substance P. Tyto stavy zahrnují, ale nejsou jen na ně omezeny, kardiovaskulární onemocnění, alergické poruchy, angiogenesi, gastrointestinální poruchy, poruchy centrálního nervového systému, zánětlivá onemocnění, zvracení, neschopnost udržet moč, bolest, migrénu, vážné poruchy úzkostlivosti, vážné depresivní poruchy, vážné depresivní poruchy s úzkostlivými stavy, deprese, úpal, sexuální poruchy, bipolární poruchy, poruchy používání látek, schizofrenní poruchy, poruchy pohybové, poruchy poznání a onemocnění, poruchy a adversní stavy způsobené *Helicobacter pylori* u savců, zejména u lidí. Pro léčení zvracení se tyto sloučeniny mohou používat v kombinaci s 5HT₃ receptorovým antagonistem.

Antagonisty substance P nebo jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou aplikovat savcům orálně, parenterálně (např. intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně) nebo topicky. Obecně se tyto sloučeniny nejlépe aplikují lidem v dávkách od 0,3 mg až do 750 mg za den, i když variace jsou nutné v závislosti na hmotnosti, na stavu pacienta, který se léčí, a zejména na způsobu aplikace. Avšak nejvýhodnější jsou dávky od 0,06 mg do 6 mg na kg tělesné hmotnosti za den.

Antagonisty substance P se mohou aplikovat samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly jakýmkoli způsobem popsaným výše, a to v jednotlivých nebo opakovaných dávkách. Tak se antagonisty substance P mohou aplikovat v široké řadě dávkových forem, včetně tablet, kapslí, pastilek, oplatek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, mastí, čípků, želé, past, nálevů, mastí, vodných suspensí, injikovatelných roztoků, nálevů a sirupů. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými nosiči pro použití v dávkových

formách jsou pevná ředidla nebo plnidla, sterilní vodná media a různá netoxická organická rozpouštědla. Orální farmaceutické prostředky se mohou vhodně sladit a/nebo ochucovat. Obecně antagonisty substance P jsou přítomné v těchto dávkových formách v koncentracích od 5,0 % do 70 % hmotnostních.

Pro orální aplikaci mohou tablety obsahovat různé přísady, jako je mikrokryсталická celulóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a glycin, přičemž tablety mohou obsahovat různé desintegrační prostředky, jako je škrob (a s výhodou kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), alginová kyselina a určité komplexní silikáty spolu s granulačními pojidly, jako je polyvinylpyrolidon, sacharosa, želatina a akacia. Kromě toho lze pro tabletování použít mazací činidla, jako je stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a talek. Podobné směsi lze také použít jako plniva v želatinových kapslích, výhodnými látkami jsou laktosa a mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly vysoké molekulární hmotnosti. Jsou-li pro orální podávání zapotřebí vodné suspence a/nebo nálevy, účinná složka může být kombinována s různými sladidly nebo příchutěmi, barevnými látkami nebo barvivy a popřípadě emulgačními a/nebo suspendačními činidly spolu s ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol a glycerin.

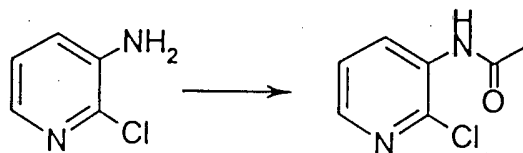
Pro parenterální podávání se používají roztoky substance antagonistu P v sezamovém nebo podzemnicovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být vhodně pufrovány (s výhodou na $\text{pH} > 8$), je-li to zapotřebí, a kapalné ředidlo by mělo být isotonické. Tyto vodné roztoky jsou vhodné pro intravenósní injekce. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekce. Příprava těchto roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technikami.

Předložený vynález se dále blíže objasněn následujícími příklady, ale rozsah vynálezu není jimi omezen.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

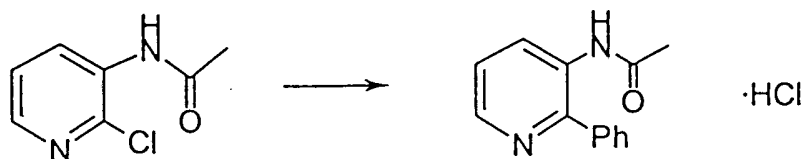
N-(2-chlorpyridin-3-yl)-acetamid



K roztoku 2-chlor-3-aminopyridinu (51,4 g, 400 mmol) v dichlormethanu (800 ml) se při teplotě 0 °C přidá triethylamin (31,0 ml, 440 mmol) a potom acetylchlorid (62,0 ml, 440 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakční směs se naleje do vody (800 ml) a vrstvy se rozdělí. Organická vrstva se zpracuje pomocí Darco™-G-60 (aktivní uhlí), zahřívá se k varu pod zpětným chladičem, přefiltruje se přes Celite™ (diatomická hlínka vyráběná firmou Celite Corp., Santa Barbara, CA) a zahustí se na olej. Tento olej vykristaluje z diisopropyletheru a pevná látka se odfiltruje, čímž se získá 42,4 g (výtěžek 62 %) N-(2-chlorpyridin-3-yl)-acetamidu. Teplota tání 81 až 83 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (s, 3), 7,21 (dd, 1, J=8,1, 4,7), 7,67 (široký s, 1), 8,06 (dd, 1, J=4,7, 1,3), 8,66 (d, 1, J=7,9). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 24,93, 123,34, 129,06, 131,89, 143,81, 144,08, 168,79.

Příklad 2

N-(2-fenylpyridin-3-yl)-acetamid-hydrochlorid

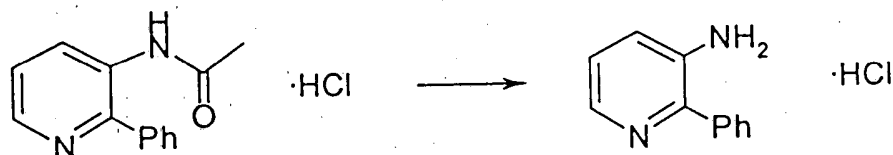


Ke směsi N-(2-chlorpyridin-3-yl)-acetamidu (50,0 g, 29,3 mmol), fenylboronové kyseliny (39,3 g, 32,2 mmol), uhličitanu

sodného (49,7 g, 46,9 mmol) v toluenu (400 ml), ethanolu (100 ml) a vodě (200 ml) se přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,02 g, 0,883 mmol). Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (500 ml) a organické extrakty se spojí a zahustí se za vzniku žluté pevné látky. Tato surová pevná látka se rozpustí v methanolu (500 ml) a přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (10 ml). Roztok se zahustí na malý objem a přidá se tetrahydrofuran (500 ml). Pevná látka se rozmělní, přefiltruje se a vysuší se, čímž se získá N-(2-fenylpyridin-3-yl)-acetamid-hydrochlorid (62,5 g, 86 %). Teplota tání 262 až 263 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52 (s, 3), 6,30 (široký s, 2), 7,64-7,72 (m, 6), 7,78 (dd, 1, $J=1,2, 8,6$), 8,06 (dd, 1, $J=1,2, 5,2$).

Příklad 3

2-fenyl-3-aminopyridin-hydrochlorid

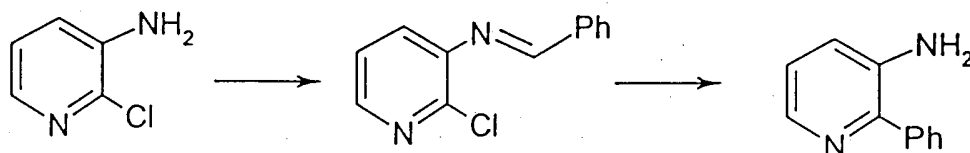


K roztoku N-(2-fenylpyridin-3-yl)-acetamid-hydrochloridu (61,9 g, 24,9 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (100 ml). Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem přes noc a zahustí se na malý objem. Přidá se tetrahydrofuran (2000 ml) a objem se sníží asi na 1000 ml, jak se produkt začne srážet. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a granuluje se po dobu 2 hodin. Pevná látka se odfiltruje, čímž se získá 2-fenyl-3-aminopyridin-hydrochlorid (46,2 g, 90 %). Teplota tání 226 až 227 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,35 (široký s, 3), 7,61-7,74 (m, 6), 7,82 (dd, 1, $J=1,4, 8,6$), 8,05 (dd, 1, $J=1,5, 5,4$). Analýza pro

$C_{11}H_{11}ClN_2$ vypočteno: C 63,93, H 5,36, N 13,55, nalezeno: C 63,64, H 5,20, N 13,49.

Příklad 4

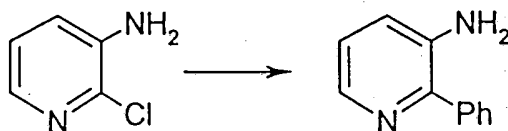
2-fenyl-3-aminopyridin



K 2-chlor-3-aminopyridinu (1,06 g, 8,24 mmol) v toluenu (25 ml) se přidá benzaldehyd (0,878 g, 8,27 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě varu v Dean-Starkově aparatuře, až GC/MS analýza reakční směsi nevykazuje žádnou výchozí sloučeninu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a toluenový roztok obsahující benzyliden-(2-chlor-pyridin-3-yl)-amin se přidá ke směsi fenylboronové kyseliny (1,30 g, 10,7 mmol), uhličitanu sodného (2,66 g, 25,1 mmol) a tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0) (47 mg, 0,38 mol %) ve vodě (10 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu místnosti a naleje se do 1 N vodného hydroxidu sodného (10 ml). Vodná vrstva se odstraní a toluenová vrstva se extrahuje 1 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát 15 ml). Vodná vrstva se zneutralisuje na pH 12 6 N vodným hydroxidem sodným a extrahuje se MTBE (dvakrát 20 ml). MTBE extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým, přefiltrují se a zahustí se za vzniku 2-fenyl-3-aminopyridinu jakožto pevné látky, která se překrystaluje z diisopropyletheru (1,26 g, výtěžek 90 %). Teplota tání 67 až 68 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,88 (široký s, 2), 7,02-7,11 (m, 2), 7,28-7,53 (m, 3), 7,67-7,71 (m, 2), 8,13-8,16 (m, 1). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 122,57, 122,96, 128,14, 128,38, 128,72, 138,54, 139,86, 139,93, 144,93.

Příklad 5

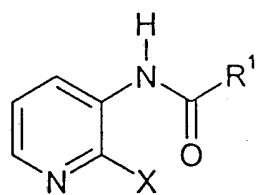
2-fenyl-3-aminopyridin



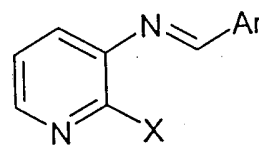
Roztok octanu palladnatého (224,5 mg, 1,00 mmol) a trifenylfosfinu (1,05 g, 4,00 mmol) v toluenu (1000 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Potom se přidá fenylboronová kyselina (114 g, 935 mmol), 2-chlor-3-aminopyridin (100 g, 778 mmol), benzaldehyd (83,4 g, 786 mmol) a toluen (500 ml), načež se přidá roztok uhličitanu sodného (200 g, 1,89 mmol) ve vodě (1500 ml). Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a vrstvy se rozdělí. Organická vrstva se promyje vodou (500 ml) a přidá se 2,5 M vodná kyselina chlorovodíková (630 ml). Vodná vrstva se oddělí a promyje se toluenem (300 ml). Hodnota pH se upraví na 12 až 13 za použití 50% vodného hydroxidu sodného a směs se extrahuje methylerc.butyletherem (500 ml). Organická vrstva se zahustí a produkt se překrystaluje z diisopropyletheru, čímž se získá 2-fenyl-3-aminopyridin (128 g, výtěžek 97 %). Teplota tání 67 až 68 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,88 (široký s, 2), 7,02-7,11 (m, 2), 7,28-7,53 (m, 3), 7,67-7,71 (m, 2), 8,13-8,16 (m, 1). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 122,57, 122,96, 128,14, 128,38, 128,72, 138,54, 139,86, 139,93, 144,93.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, jeho derivátů substituovaných na fenylu nebo sloučeniny obecného vzorce V použitelné pro přípravu soli 2-fenyl-3-aminopyridinu nebo jeho derivátů substituovaných na fenylu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III nebo VIII

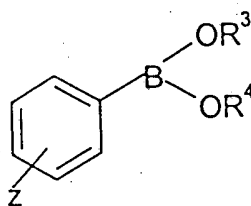


(III)



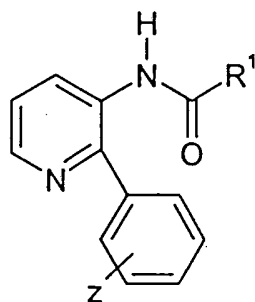
(VIII)

se sloučeninou obecného vzorce IV

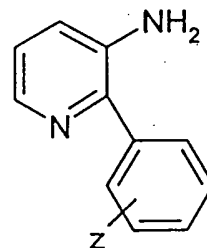


(IV)

v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalysátoru, čímž se získá sloučenina obecného vzorce V nebo X



(V)



(X)

kde

X je atom chloru, bromu nebo jodu,

Z je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupina, trifluormethoxyskupina, atom fluoru nebo chloru,

Ar je arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 skupinami R^5 ,

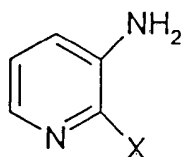
R^1 je nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, kde alkylová, cykloalkylová a arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 skupinami R^5 ,

R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jestliže R^3 a R^4 jsou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, mohou dohromady tvořit cyklickou strukturu,

a každý ze substituentů R^5 je na sobě nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxykupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovanou alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsufonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-OC(O)-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-OC(O)-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkyl-C(O)O-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-C(O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části

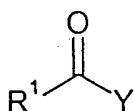
a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, kde jeden nebo dva atomy uhlíku této cykloalkylové skupiny mohou být případně nahrazeny atomem dusíku, kyslíku nebo síry.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce III nebo VIII se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce I



(I)

se sloučeninou obecného vzorce II nebo VII



(II)



(VII)

v inertním reakčním rozpouštědle,

a kde

Y je atom chloru, bromu, jodu nebo skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$, a

R^2 je nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, přičemž alkylová, cykloalkylová a arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 skupinami R^5 ,

kde reakce sloučeniny obecného vzorce III nebo VIII se sloučeninou obecného vzorce IV probíhá v podstatě současně, nebo následně, s reakcí sloučeniny obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce II nebo VII.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ze získané sloučeniny obecného vzorce V se dále

odštěpí chránicí skupina ve vodné kyselině, čímž se získá sůl sloučeniny obecného vzorce X.

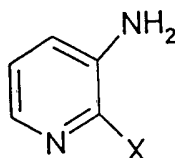
4. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Z je atom vodíku, R^1 a R^2 jsou stejné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a fenyl, kde R^1 a R^2 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 skupinami R^5 , R^3 a R^4 jsou atomy vodíku, a každá ze skupin R^5 je nezávisle vybrána ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, trifluormethyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupinu.

5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 a R^2 jsou methyly.

6. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl a R^2 je terc.butyl.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X je atom chloru a Y je atom chloru.

8. Způsob přípravy 2-fenyl-3-aminopyridinu, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že
(a) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I



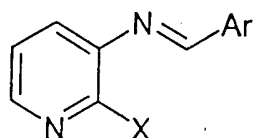
(I)

se sloučeninou obecného vzorce VII

(VII)

ArCHO

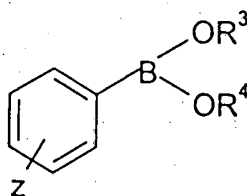
v inertním reakčním rozpouštědle, čímž se získá sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII)

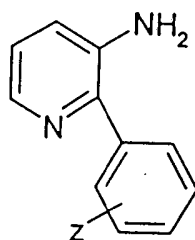
a

(b) v podstatě současně nebo následně se stupněm (a) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

v inertním reakčním rozpouštědle v přítomnosti base a palladiového katalysátoru, čímž se získá sloučenina obecného vzorce X



(X)

kde stupeň (a) se dále provádí v přítomnosti base, když stupně (a) a (b) se provádí v podstatě současně,
kde
X je atom chloru, bromu nebo jodu,

Z je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupina, trifluormethoxyskupina, atom fluoru nebo chloru,

Ar je arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná 1 až 3 skupinami R^5 ,

R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jestliže R^3 a R^4 jsou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, mohou dohromady tvořit cyklickou strukturu, a

každý ze substituentů R^5 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, halogenem substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsufonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-OC(O)-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-OC(O)-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v obou alkylových částech, alkyl-C(O)O-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-C(O)- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C(O)-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, kde jeden nebo dva atomy uhlíku této cykloalkylové skupiny mohou být popřípadě nahrazeny atomem dusíku, kyslíku nebo síry.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stupně (a) a (b) se provádí v podstatě současně.

10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Z je atom vodíku, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a každá skupina R^5 je nezávisle vybrána ze skupiny zahrnující nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, trifluormethyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxy skupinu, X je atom chloru a Ar je fenyl.