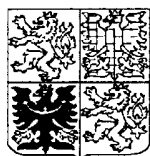


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 173

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 1203**

(22) Přihlášeno: **14.01.1993**

(30) Právo přednosti:

05.02.1992 DE 1992/4203201

23.07.1992 DE 1992/4224289

24.12.1992 DE 1992/4244241

(40) Zveřejněno: **15.03.1995**

(Věstník č. 3/1995)

(47) Uděleno: **01.08.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.10.2000**

(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP93/00070**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/16036**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 257/18

A 61 K 31/155

A 61 P 37/00

A 61 P 11/06

A 61 P 17/06

A 61 P 1/04

(73) Majitel patentu:

BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim,
DE;

(72) Původce vynálezu:

Anderskewitz Ralf, Bingerbrück, DE;
Schromm Kurt, Ingelheim, DE;
Renth Ernst-Otto, Ingelheim, DE;
Himmelsbach Frank, Mittlbiberach, DE;
Birke Franz, Ingelheim, DE;
Fügner Armin, Gau-Algesheim, DE;

(74) Zástupce:

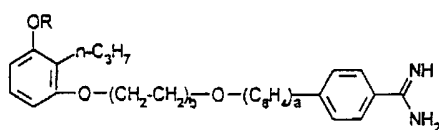
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Amidinové deriváty, způsob jejich výroby a
farmaceutické prostředky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Amidinové deriváty obecného vzorce I, v němž a je 0 nebo 1, b je 1 nebo 2, R je C₁₋₄ alkyl a v případě, že a=0 nebo 1 a b=1, a v případě, že a=1 a b=2, R je také atom vodíku, je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které rovněž tvoří součást řešení a jsou určeny pro léčení chorob, u nichž je nutno dosáhnout LTB₄-antagonismu a pro léčení zánětlivých a/nebo alergických onemocnění, zvláště astmatu, colitis ulcerosa, lupenky a poruch žaludeční sliznice, vyvolaných nesteroidními protizánětlivými látkami. Uvedeny jsou rovněž způsoby výroby účinných látek.



(I)

CZ 287173 B6

Amidinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahemOblast techniky

5

Vynález se týká nových amidinových derivátů, několika způsobů jejich výroby a farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek, jakož i použití uvedených sloučenin pro výrobu těchto farmaceutických prostředků.

10

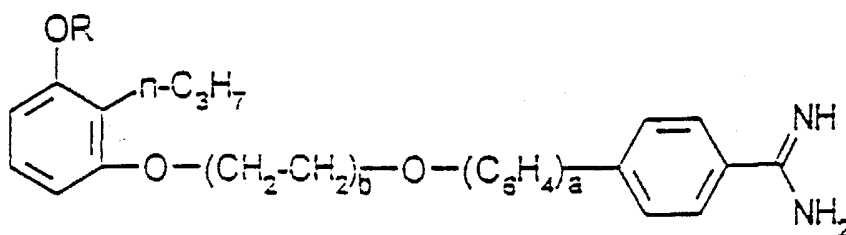
Dosavadní stav techniky

Z EP292 977 jsou známy sloučeniny s LTB₄-antagonistickým účinkem. Jde o deriváty dihydropyran-2-karboxylových kyselin, substituovaných alkoxykyselinami. Z publikace J. Med. Chem. 17, 1160 až 1166, 1974 jsou dále známy farmakologicky zajímavé benzamidové deriváty, vyvolávající inhibici systému komplementu u morčat. Benzamidinové deriváty, popsané v EP 518 818 a EP 518 819 mají stejně jako sloučeniny podle vynálezu LTB₄-antagonistickou účinnost.

20

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří amidinové deriváty obecného vzorce I



(I),

25

kde

a znamená 0 nebo 1,

30

b znamená 1 nebo 2,

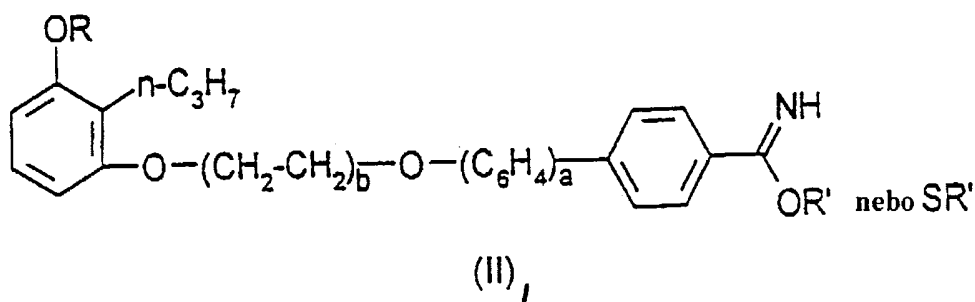
R znamená C₁₋₄-alkyl a v případě, že a = 0 nebo 1 a b = 1, a v případě, že a = 1 a b = 2, může R znamenat také atom vodíku,

35

a jejich adiční soli s kyselinami.

Podstatu vynálezu tvoří rovněž způsoby výroby amidinových derivátů obecného vzorce I.

a. Reakce imidoesterů obecného vzorce II



5

kde

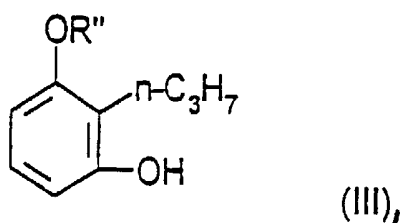
a, b a R mají svrchu uvedený význam a

- 10 R' znamená C₁₋₆-alkyl nebo benzyl, avšak odborník může použít i deriváty jiných alkoholů, nebo odpovídajícího imidochloridu kyseliny s amoniakem.

15 Reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle při teplotě přibližně 0 °C až teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě místnosti až 100 °C nebo při teplotě varu v případě, že je nižší než horní uvedená hranice. Vhodnými rozpouštědly jsou polární rozpouštědla, jako methanol, ethanol a propanol. V případě, že jsou výchozí materiály dostatečně odolné proti působení kyselin, může reakce probíhat přes odpovídající imidochloridy kyselin místo přes imidoestery.

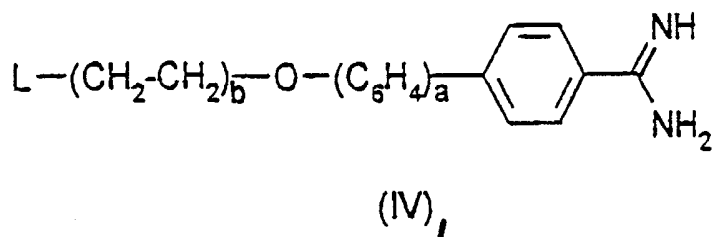
20

b 1. Uvede se do reakce fenol obecného vzorce III



- 25 kde R'' je alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

se sloučeninou obecného vzorce IV



30

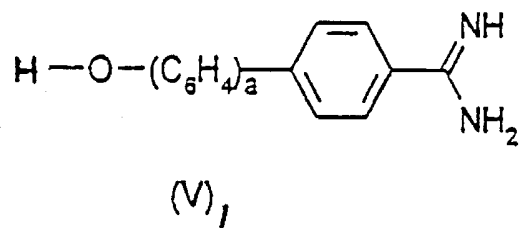
kde

a a b mají svrchu uvedený význam a

L znamená nukleofugní odštěpitelnou skupinu, nebo se

b 2. uvede do reakce fenol obecného vzorce V

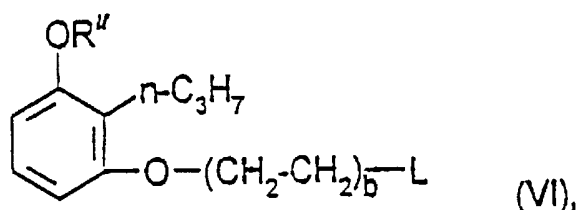
5



kde

10 a má svrchu uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VI



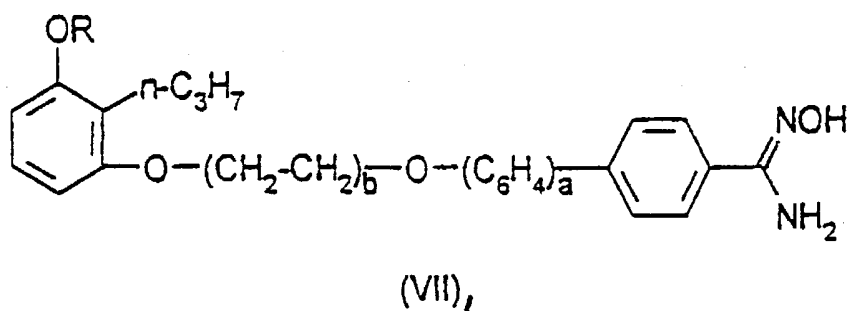
15

kde b, L a R'' mají svrchu uvedený význam.

Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, například v dimethylsulfoxidu, dimethylform-
 20 amidu, acetonitrilu nebo v alkoholech, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu s přidáním báze
 (uhličitanu kovu, hydroxidu kovu nebo hydridu kovu) při teplotě 0 až 140 °C nebo při teplotě
 varu reakční směsi.

Fenoly je možno použít také ve formě soli, například soli s alkalickými kovy. Příklady vhodných
 25 nukleofugních odštěpných skupin zahrnují atomy halogenu, například bromu a chloru.

c. Redukce amidoximu obecného vzorce VII



30 kde R, a a b mají svrchu uvedený význam.

Pro redukci sloučenin obecného vzorce VII je možno využít katalytickou hydrogenaci, zvláště
 působením Raneyova niklu v nižším alkoholu, jako methanolu. Reakci je možno snadno
 uskutečnit tak, že se aminoxim obecného vzorce VII rozpustí v methanolu, přidá se propočitáné

množství kyseliny, jejíž sůl je požadovaným produktem a hydrogenace se provádí při teplotě místnosti za přetlaku, například až 0,5 MPa až do ukončení příjmu vodíku.

Výchozí materiály je možno získat ze známých sloučenin obvyklými postupy.

5

Výchozí látky pro postup 1 je možno získat z odpovídajících nitrilů jejich reakcí s kyselinou chlorovodíkovou přes imidchloridy nebo přímo reakcí například s alkoholy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo s benzylalkoholem v přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Reakce nitrilů se sirovodíkem v rozpouštědle, například pyridinu nebo dimethylformamidu v přítomnosti báze, například triethylaminu s následnou benzylací nebo alkylací vede ke vzniku sloučenin obecného vzorce II. V případě, že se vychází z amidů karboxylových kyselin, které mimoto odpovídají sloučeninám obecného vzorce II je možno získat sloučeniny vzorce II také reakcí s trialkyloxoniiovou solí, například s triethyloxoniumtetrafluoroboritanem v rozpouštědle, jako dichlormethanu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu při teplotě v rozmezí 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

15

Výchozí látky obecného vzorce VII je možno získat také reakcí odpovídajících amidoximů místo amidinu analogicky podle postupů 1 nebo 2, jde o analogickou reakci odpovídajících nitrilů, z nichž je možno získat výchozí látky vzorce VII adicí hydroxylaminu.

20

Sloučeniny podle vynálezu je možno využít k léčebným účelům, zvláště s ohledem na jejich LTB₄-antagonistickou účinnost. Tyto látky je tedy zejména možno použít v případě těch onemocnění, při nichž dochází k zánětlivým a/nebo alergickým reakcím, jako jsou astma, ulcerativní kolitis, lupenka a také v případě žaludečních onemocnění, která byla vyvolána nesteroidními protizánětlivými léky. Nové látky je možno použít také kombinaci s jinými účinnými látkami, jako antialergickými látkami, sekretolytiky, beta₂-adrenergními látkami, steroidy pro inhalaci, anihistaminovými látkami a/nebo PAF-antagonisty. Je možno je podávat místně, perorálně, transdermálně, na nosní sliznici, parenterálně nebo inhalací.

25

Léčebná nebo profylaktická dávka závisí na povaze a závažnosti onemocnění, na účinnosti použité látky a také na hmotnosti nemocného. V případě perorálního podání se dávka pohybuje v rozmezí 10 až 250, s výhodou 20 až 200 mg. V případě inhalace se užívá 2 až 20 mg účinné látky. Nové sloučeniny je možno podávat ve formě běžných přípravků, jako jsou nepovlékané nebo povlékané tablety, kapsle, tablety kosočtverečného tvaru, prášky, granuláty, roztoky, emulze, sirupy, aerosoly pro inhalaci, mazání a čípky.

35

V následujících farmaceutických příkladech budou uvedeny některé farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin podle vynálezu.

40

1. Tablety

složky	hmotnostní díly
sloučenina podle vynálezu	20
kyselina stearová	6
dextróza	474

45

Složky se zpracují obvyklým způsobem na tablety s hmotností 500 mg. V případě potřeby je možno obsah účinné složky zvýšit nebo snížit, přičemž se současně odpovídajícím způsobem zvýší nebo sníží množství dextrózy.

2. Čípky

složka	hmotnostní díly
sloučenina podle vynálezu	100
prášková laktóza	45
kakaové máslo	1555

Složky se zpracují obvyklým způsobem na čípky s hmotností 1,7 g.

5

3. Prášky pro inhalaci

- 10 Mikronizovaná prášková účinná látka, sloučenina vzorce I s velikostí částic 0,5 až 7 mikrometrů se plní do kapslí z tvrdé želatiny v množství 5 mg. popřípadě s přidáním mikronizované laktózy. Prášek se inhaluje při použití běžných inhalačních zařízení, například podle DE 3 345 722.

Sloučeniny podle vynálezu byly mimo jiné zkoumány na svou účinnost v následujících testech.

- 15 a) Zkouška na vazbu na receptor (buňky U937/LTB₄)

- 20 Vazba ³H-LTB₄ (3 nM) na vitální buňky U937 (diferenciovaná lidská monocytární buněčná linie s přirozenou expresí receptorů LTB₄) je inhibována v závislosti na dávce při zvyšující se koncentraci zkoumané látky (inkubace 2 hodiny při teplotě 0 °C). Po odstranění nenavázaného ³H-LTB₄ filtrací přes membránu se kvantitativně stanoví radioaktivita komplexu receptoru LTB₄/³H-LTB₄ pomocí scintilačního počítáče. Afinita (inhibiční konstanta K₁) byla stanovena opakovanou úpravou křivky posunutí s ohledem na naměřené hodnoty (program „rovnovážný stav“ na Wangově počítáči).

- 25 b) Shlukování neutrofilních granulocytů u morčete

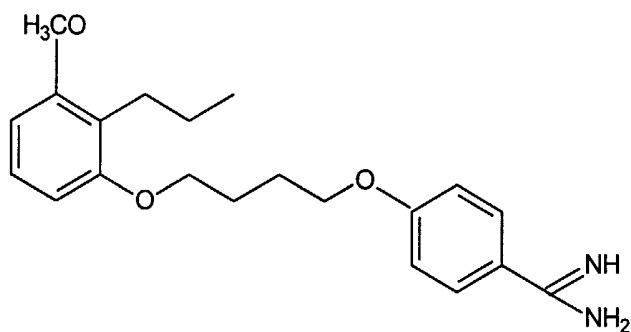
Průkaz byl proveden pomocí LTB₄ in vitro (zvýšení prostupnosti agregometru pro světlo, záznam byl proveden v mm, každý pokus byl dvakrát opakován). Inhibice 2 minuty po inkubaci se zkoumanou látkou v polydiolu/DMSO.

30

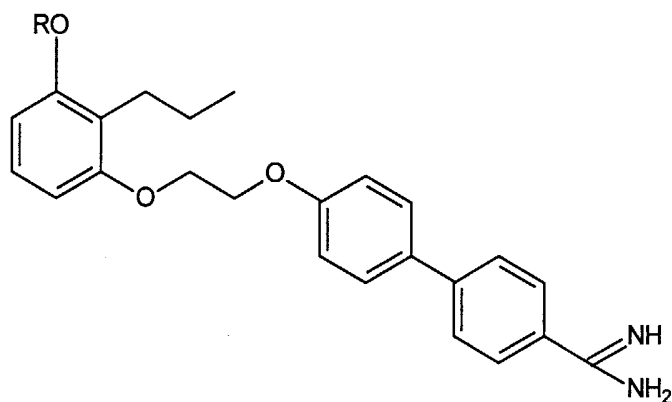
- c) Akumulace neutrofilů v uchu myši při použití LTB₄ jako indikátoru

- 35 Vyhodnocení nahromadění neutrofilů bylo prováděno fotometrickým měřením (mOD/min) pro aktivitu myeloperoxidázy (Bradley a další, J. Invest. Dermatol., 78, 206, 1982) v kůži ucha. zvýšení 6 hodin po místním léčení levého ucha s LTB₄ (250 ng na každé straně) ve srovnání s pravým uchem (2 x 5 mikrolitrů acetonu jako rozpouštědla). Účinná látka byla podávána perorálně v 1% tylose 300, 30 minut před stimulací LTB₄.

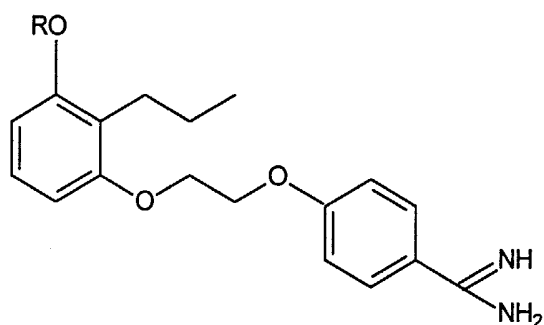
4. Výsledky

a)* b)** c)**
*

12,0 1,9 0,8



R = H	3,8	0,06	1,2
R = CH ₃	6,3	0,31	0,9



R = H	1,7	0,02	3,8
R = CH ₃	15,0	0,32	2,3

- 5 * vazba na receptor: U937-8 K_i /nM/ (1)
 ** LTB₄-indukované shlukování neutrofilů, EC₅₀ /μM/ (2)
 *** LTB₄-indukovaná akumulace neutrofilů, perorální podání, ED₅₀ (mg/kg).

10 Při vazbě ³H-LTB₄ na receptor sleziných buněk morčete v přítomnosti 10 % krevní plasmy byly získány hodnoty K_i, které byly v některých případech daleko nižší než 1 μM, specificky se jejich hodnota pohybovala v rozmezí 0,2 až 0,02. Inhibice shlukování neutrofilů, vyvolaného LTB₄ bylo možno vyhodnotit hodnotami EC₅₀ v rozmezí 0,5 až 0,05 μM.

Příprava sloučenin podle vynálezu bude prakticky osvětlena v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

5

Postup 1:

Příklad 1

10

K roztoku 2,0 g 7-/4-(4-kyanofenoxy)-E-but-2-enyloxy/-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-onu v 50 ml chloroformu a 1,5 ml ethanolu se přidá 5 ml roztoku chlorovodíku v diethyletheru, jde o 17% roztok. Směs se nechá stát 14 dnů při teplotě místnosti a pak se produkt vysráží diethyletherem. Získá se 1,15 g 7-/4-(4-imidkarboxyethylfenoxy)-E-but-2-enyloxy/-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-onhydrochloridu. Imidoester se smísí s 50 ml 5M roztoku amoniaku v ethanolu a směs se zahřívá 3 hodiny na 70 °C. Pak se směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi chloroformu a methanolu 7 : 3. Po překrystalování ze směsi dichlormethanu a diethyletheru se získá 0,6 g 7-/4-(4-amidinofenoxy)-E-but-2-enyloxy/-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-onhydrochloridu s teplotou tání 144 až 148 °C.

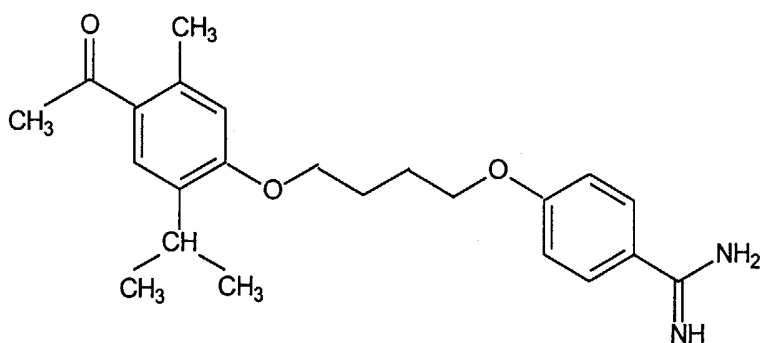
20

Příklad 2

K roztoku 2,5 g 4-/4-(2-propyl-3-methoxyfenoxy)-butyloxy/benzonitrilu, připraveného z 2-propyl-3-methoxyfenolu a 4-brombutoxybenzonitrilu ve 40 ml ethanolu se přivádí chlorovodík při teplotě -20 °C 1 hodinu za míchání a pak se směs nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti.

Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu. Pak se po kapkách přidá směs 14 ml ethanolového roztoku amoniaku a 50 ml ethanolu a směs se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu 60 při použití směsi chloroformu a methanolu 8 : 2. Získá se 1,8 g 4-/4-(2-propyl-3-methoxyfenoxy)butyloxy/benzamidinhydrochloridhemihydrátu s teplotou tání 117 až 121 °C.

Příklad 3

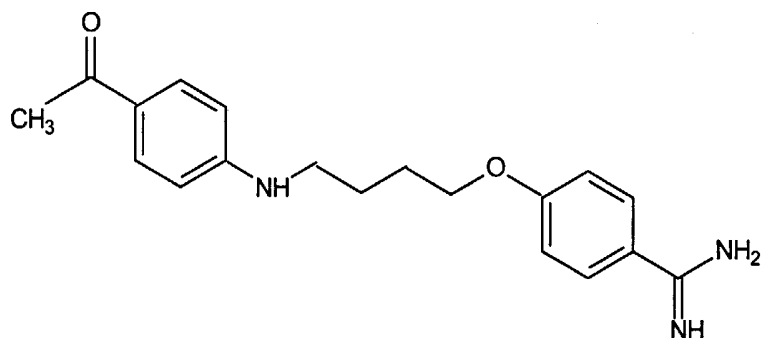


Při teplotě -20 °C se do roztoku 32,0 g 4-/4-(4-acetyl-2-isopropyl-5-methylfenoxy)butyloxy/benzonitrilu ve 350 ml ethanolu přivádí chlorovodík a výsledná směs se 48 hodin míchá. Vysrážené krystalky se zfiltrují za odsávání a promyjí se diethyletherem. Získá se 41,0 g 4-/4-(4-acetyl-2-isopropyl-5-methylfenoxy)butyloxy/benzimidooethylsterhydrochloridu s teplotou tání 100 až 102 °C za rozkladu. 15,0 g imidoesteru se přidá při teplotě místnosti po několika podílech k 33 ml 5M ethanolového roztoku amoniaku a 100 ml ethanolu. Směs se míchá 36

hodin při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se smísí s 50 ml vody. Sraženina se odfiltruje za odsávání a nechá se překrystalovat ze 30 ml ethanolu a krystalky se promyjí diethyletherem. Získá se 115 g 4-4-(4-acetyl-2-isopropyl-5-methylfenoxy)butyloxy/benzamidinhydrochloridu s teplotou tání 182 až 183 °C za rozkladu.

5

Příklad 4



10

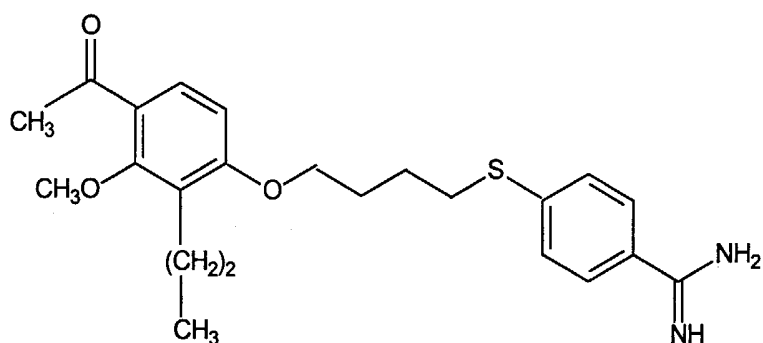
Při teplotě -20 °C se do roztoku 3,0 g 4-4-(4-kyanofenoxy)butylamino/acetofenonu ve 40 ml ethanolu přivádí chlorovodík za míchání 4 hodiny a pak se směs nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a zbytek po destilaci se rozpustí v 50 ml ethanolu. Pak se po kapkách přidá směs 14 ml ethanolového roztoku amoniaku a 50 ml ethanolu a směs se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu 60 při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 7 : 3. Tímto způsobem se získá 0,3 g 4-4-(4-amidinofenoxy)butylamino/acetofenonu s teplotou tání 200 až 202 °C.

15

Postup 2

20

Příklad 6



25

8,2 g 4-acetyl-3-methoxy-2-propylfenołu se rozpustí v 80 ml dimethylformamidu a po částech se přidá 1,1 g hydridu sodíku ve formě 80% disperze v oleji. Směs se zahřívá 30 minut na 80 °C a pak se smísí s roztokem 5,75 g 4-(4-brompropylthio)benzamidinu (připraveného z dibrombutanu a 4-kyanobenzothioliu přes 4-(4-brombutylthio)benzonitril) ve 40 ml dimethylformamidu. Po 5 hodinách zahřívání na 80 °C se směs nechá zchladnout, okyslí se etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Odparek se rozpustí v ethanolu a roztok se zfiltruje. Filtrát se odpaří a postup se opakuje při použití chloroformu a acetonitrilu. Odparek se míchá s diethyletherem, po slítí se získá 5,65 g hnědavěžlutého oleje. Produkt se chromatografuje na silikagelu při použití chloroformu a methanolu 7 : 3. Získá se

30

35

- 2,4 g oleje, který se nechá krystalizovat z toluenu. Produkt se rozpustí v acetonitrilu, roztok se okyselí etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové, krystalky se odfiltrují za odsávání, promyjí chladným acetonitrilem, rozpustí ve vodě a ještě jednou překrystalují po přidání 2N kyseliny chlorovodíkové. Získá se 0,8 g 4-/4-(4-acetyl-3-methoxy-2-propylfenoxi)butylthio/-benzamidinhdrochloridu s teplotou tání 120 až 122 °C.

Postup 3:

Příklad 7

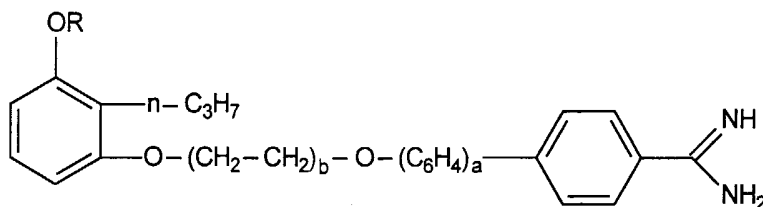
a) 4-/4-(4-acetylfenoxi)butoxy/benzamidoxim

- 45,6 g, 0,3 molu 4-hydroxybenzamidoximu a 81,3 g, 0,3 molu 4-brombutoxyacetofenonu se rozpustí ve 300 ml dimethylformamidu. přidá se 55,2 g, 0,4 molu bezvodého uhlíčitanu draselného a směs se 2 hodiny zahřívá na 80 °C. Anorganické soli se zfiltrují za odsávání, odpaří ve vakuu a nechají překrystalovat z acetonitrilu. Získá se 47,8 g produktu s teplotou tání 164,5 až 165,5 °C.

- b) 3-/4-(4-acetylfenoxi)butoxy/benzamidinmethansulfonát

- 47,8 g sloučeniny ze stupně a) se rozpustí v desetinásobném množství methanolu s obsahem vypočítaného množství methansulfonové kyseliny. Po přidání Raneyova niklu se směs hydrogeneje při tlaku 0,5 MPa až do ukončeného příjmu vodíku. Směs se zfiltruje za odsávání, rozpouští se oddestiluje ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat z ethanolu. Ve výtěžku 45,2 g se získá produkt s teplotou tání 204 až 204,5 °C.

Uvedenými postupy je možno získat sloučeniny obecného vzorce I, tak jak jsou uvedeny v následující tabulce.

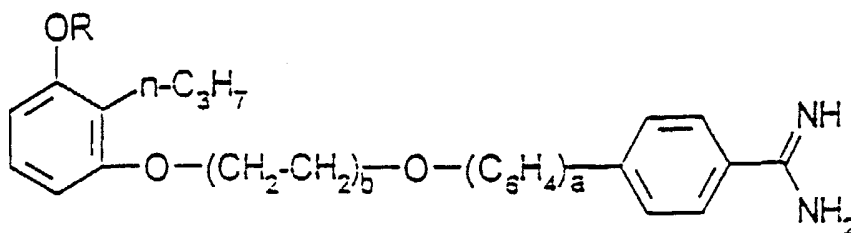


č.	R	a	b	t.t. [°C]
1	H	0	1	178–80 (Hydrochlorid)
2	H	1	1	248–51 (Hydrochlorid)
3	H	1	2	
4	CH ₃	0	1	176–8 (Hydrochlorid)
5	CH ₃	1	1	236–40 (Methanesulfonát)
6	C ₂ H ₅	0	1	
7	C ₂ H ₅	0	2	
8	n-C ₃ H ₇	0	2	
9	n-C ₃ H ₇	1	1	
10	i-C ₃ H ₇	1	1	
11	n-C ₄ H ₉	0	1	144–7 (Hydrochlorid)
12	n-C ₄ H ₉	0	2	

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Amidinové deriváty obecného vzorce I



(I),

10 kde

a znamená 0 nebo 1,

b znamená 1 nebo 2,

15

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a v případě, že $a = 0$ nebo 1 a $b = 1$ a v případě, že $a = 1$ a $b = 2$, může R znamenat také atom vodíku,

a jejich adiční soli s kyselinami.

20

2. Amidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž a znamená 0 nebo 1 a b znamená 1 nebo a znamená 0 a b znamená 2 a jejich adiční soli s kyselinami.

25

3. Amidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž R znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl, $a = 0$ nebo 1 a $b = 1$ a jejich adiční soli s kyselinami.

4. Amidinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 2, v nichž $a = 0$, $b = 2$ a R znamená methyl, jakož i jejich adiční soli s kyselinami.

30

5. Farmaceutický prostředek pro léčení zánětlivých a/nebo alergických onemocnění a chorob, u nichž je nutno dosáhnout LTB_4 -antagonismu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje amidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 4 spolu s pomocnými látkami a/nebo nosiči.

35

6. Amidinové deriváty podle nároků 1 až 4 pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení chorob, při nichž je zapotřebí dosáhnout LTB_4 -antagonistického účinku.

7. Amidinové deriváty podle nároků 1 až 4 pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení zánětlivých a/nebo alergických onemocnění, zvláště astmatu, colitis ulcerosa, lupenky a také k léčení poruch žaludeční sliznice, vyvolaných nesteroidními protizánětlivými látkami.

40

8. Amidinové deriváty podle nároků 1 až 4 pro léčebné použití v případě chorob, u nichž je nutno dosáhnout LTB_4 -antagonistického účinku.

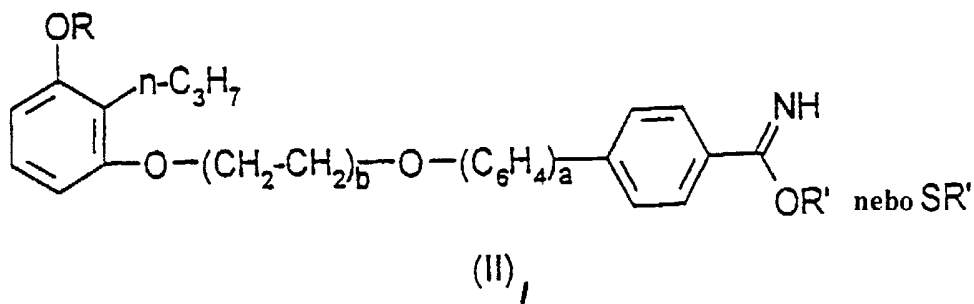
45

9. Amidinové deriváty podle některého z nároků 1 až 4 pro léčebné použití v případě chorob, při nichž dochází k zánětlivým a/nebo alergickým projevům, zvláště v případě astmatu, colitis ulcerosa, lupenky a při léčení poruch žaludeční sliznice, vyvolaných nesteroidními protizánětlivými látkami.

5

10. Způsob výroby amidinových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se

10 a) imidoester obecného vzorce II



kde

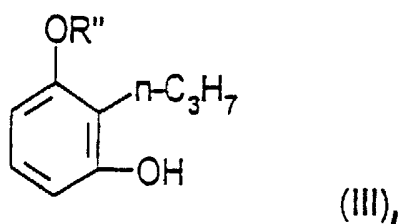
15

R' znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo benzyl,

a, b a R mají význam, uvedený v hlavním nároku,

20 nebo odpovídající imidchlorid kyseliny uvede do reakce s amoniakem, nebo se

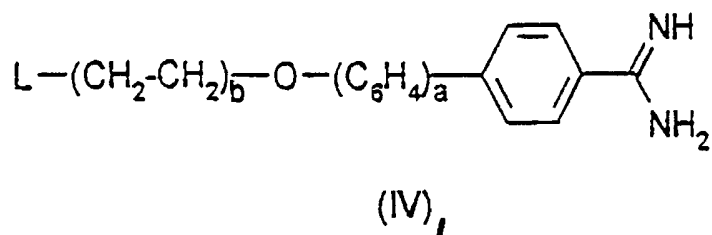
b1) uvede do reakce fenol obecného vzorce III



25

kde R'' znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

se sloučeninou obecného vzorce IV



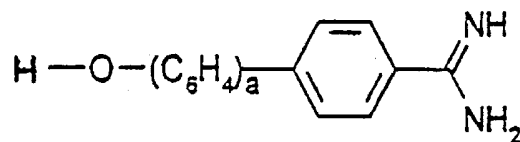
30

kde

a a b mají svrchu uvedený význam a

L znamená nukleofugní odštěpitelnou skupinu, nebo se

5 b2) uvede do reakce fenol obecného vzorce V

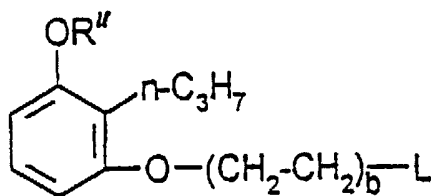


(V),

kde a má svrchu uvedený význam,

10

se sloučeninou obecného vzorce VI



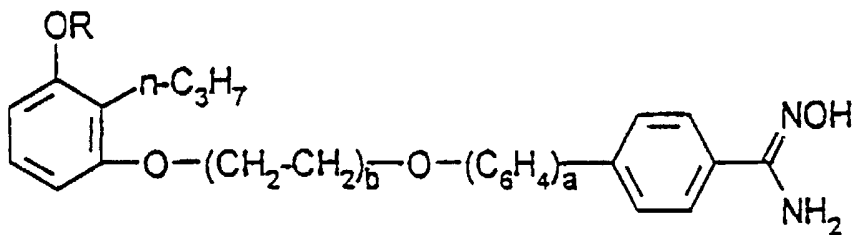
(VI),

15 kde b, L a R'' mají svrchu uvedený význam,

nebo se

c) redukuje amidoxim obecného vzorce VII

20



(VII),

kde R, a a b mají svrchu uvedený význam,

25 za vzniku odpovídajícího anilinu,

a popřípadě se takto získaný volný produkt převede na adiční sůl s kyselinou nebo se z takto získané adiční soli s kyselinou uvolní volná báze.

30

Konec dokumentu
