

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219282
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/82



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 07 80

(21) (PV 4807-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 07 79
(6298/79) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

(72)

Autor vynálezu

FÜNFSCILLING PETER dr., BASILEJ (Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

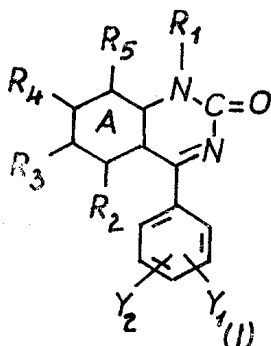
SANDOZ A.G., BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby 4-fenyl-2(1H)-chinazolinonů a -tetrahydro-
-2(1H)-chinazolinonů

1

Vynález se týká způsobu výroby 4-fenyl-2(1H)-chinazolinonů a -4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-chinazolinonů.

Zejména pak vynález popisuje způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v části alkylové, halogenalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, allylovou skupinu nebo propargylovou skupinu,

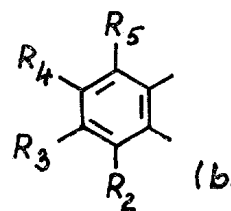
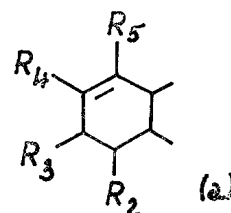
R₂, R₃, R₄ a R₅ nezávisle na sobě předsta-

2

vují vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupinu nebo trifluormethylovou skupinu s tím, že nejméně dva ze symbolů R₂, R₃, R₄ a R₅ představují atomy vodíku,

Y₁ a Y₂ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu a

kruh A má strukturu níže uvedeného vzorce (a) nebo (b)

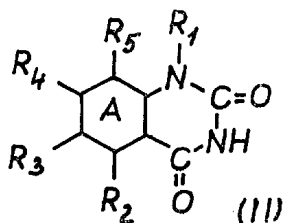


Jsou známé různé způsoby výroby 4-fenyl-2(1H)-chinazolinonů. Tak například v československém patentním spisu č. 144 287 je popsána příprava 2(1H)-chinazolinonů cyklizací 2-aminobenzofenonů s alkylkarbamáty v přítomnosti Lewisových kyselin, například chloridu zinečnatého. V československém patentním spisu č. 182 229 pak je popsána cyklizace 2-aminobenzofenonů s močovinou v přítomnosti alkankarboxylových kyselin.

V souhlase s vynálezem bylo nyní s překvapením zjištěno, že je možno dosáhnout podstatného zvýšení výtěžků a snížení nákladů tím, že se nejprve připraví chinazolidion a pak se zavede žádaný fenylový zbytek.

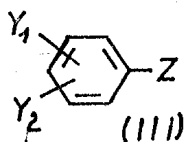
Fenylový zbytek vchází téměř výlučně do polohy 4-chinazolidionu (spíše než stejnou měrou do polohy 2 a 4).

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučení na obecného vzorce II



ve kterém

R₁ až R₅ a A mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

Y₁ a Y₂ mají shora uvedený význam a Z představuje lithium nebo zbytek vzorce

—MgX,

kde

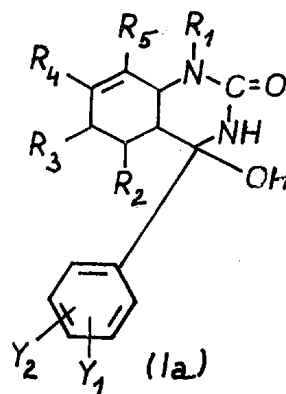
X znamená chlor, brom nebo jod, získaná sloučenina se hydrolyzuje a takto vzniklý produkt obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek vzorce (a'), se popřípadě oxiduje za vzniku produktu obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek vzorce (b).

Reakce sloučenin obecných vzorců II a III se účelně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethoxyethanu nebo diethyletheru, s výhodou se provádí ze bezvodých podmínek a v případě potřeby za použití nadbytku sloučeniny obecného vzorce III. Reakční teplota se účelně pohybuje mezi 0 a 60 °C,

s výhodou mezi 30 a 50 °C. V souhlase s výhodným provedením se na sloučeninu obecného vzorce II nejprve působí natriumhydridem, a to před reakcí se sloučeninou obecného vzorce III, kterou v tomto případě není nutno používat v nadbytku.

Hydrolyzu reakčního produktu je možno provádět běžným způsobem, například vodou, zředěnými minerálními kyselinami nebo slabě kyselými sloučeninami, jako chloridem amonným nebo kyselinou vinnou.

Pokud se hydrolyza reakčního produktu, v němž A znamená zbytek vzorce (a), provádí za slabě kyselých nebo neutrálních podmínek, je možno jako meziprodukt získat sloučeninu obecného vzorce Ia

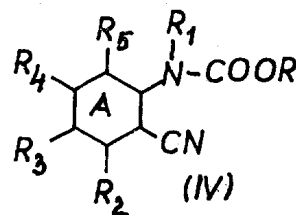


ve kterém

R₁ až R₅, Y₁ a Y₂ mají shora uvedený význam, která se přeměňuje na sloučeninu obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek vzorce (a), například působením dehydratačního činidla.

Výsledné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek vzorce (a), je možno oxidovat na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek vzorce (b), například působením síry, selenu, benzochinonu, tetrakyanethyleny, trifenylmethylperchlorátu, nebo katalyticky, za použití katalyzátoru, jako paládium na uhlí, niklu nebo například chloridu železitého. Vhodná teplota se pohybuje od 200 do 210 °C. Reakci je možno popřípadě uskutečnit rovněž v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako o-dichlorbenzenu, dekalinu nebo dodecylbenzenu.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II jsou nové a spadají rovněž do rozsahu vynálezu. Tyto látky je možno získat tak, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

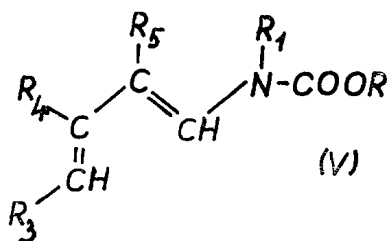
A a R₁ až R₅ mají shora uvedený význam a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a takto získaný produkt obecného vzorce II, ve kterém A znamená zbytek vzorce (a), se popřípadě oxiduje za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A znamená zbytek vzorce (b).

Hydrolýza se účelně provádí v alkalickém prostředí při teplotě místnosti. K tomuto účelu se účelně používají hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný nebo draselný, například ethanolickej hydroxid sodný. S výhodou se reakce provádí v přítomnosti peroxidu vodíku.

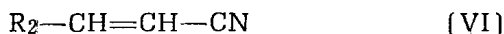
Oxidaci je možno uskutečnit způsobem popsaným výše pro sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IV jsou nové a rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Tyto sloučeniny je možno připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

R₁, R₃, R₄ R₅ a R mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, načež se popřípadě takto získaný produkt obecného vzorce IV, ve kterém A znamená zbytek vzorce (a), oxiduje na sloučeninu obecného vzorce IV, ve kterém A znamená zbytek vzorce (b).

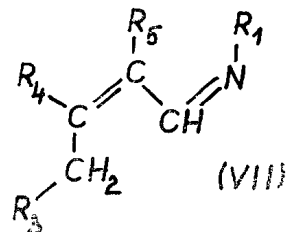
Reakci sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI je možno uskutečnit v přítomnosti i nepřítomnosti rozpouštědla, při teplotě pohybující se například od 120 do 140 °C. Mezi vhodná rozpouštědla náleží o-dichlorbenzen, dekalín a xylen.

Oxidaci je možno provádět postupem popsaným výše pro sloučeniny obecného vzorce I.

Pokud je žádoucí provádět oxidaci sloučenin obecných vzorců I, II a IV, v nichž A znamená zbytek vzorce (a), může být účelné provádět tuto oxidaci bez toho, že by se tato sloučenina předem izolovala.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno

získat tak, že se sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém

R₁, R₃, R₄ a R₅ mají shora uvedený význam

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém

R má shora uvedený význam a

X' představuje chlor nebo brom.

Reakce se účelně provádí při teplotě místnosti v inertním organickém rozpouštědle, jako v benzenu, toluenu, hexanu či methylenchloridu. Při této reakci je možno použít činidlo vázající kyselinu, jako například diethylanilin nebo 2,4,6-trimethylpyridin.

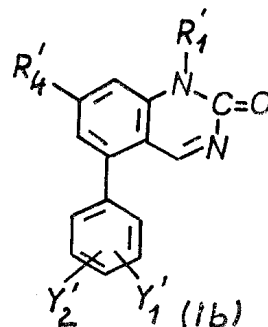
Sloučeniny shora uvedených obecných vzorců III, VI, VII a VIII jsou buď známé, nebo je lze vyrobit známým způsobem. Výsledné produkty i meziprodukty je možno izolovat a čistit běžným způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek vzorce (b), jsou známé, a to například z DOS č. 1 695 769, 2 230 393, 1 805 501 a 2 307 808, a vykazují například analgetickou a protizánětlivou účinnost.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek vzorce (a), jsou nové.

Ve sloučeninách obecného vzorce I je výhodnou alkylovou skupinou ve významu symbolu R₁ isopropyllová skupina, výhodnou halogenalkylovou skupinou skupina 2,2,2-trifluorethyllová a výhodnou cykloalkylalkylovou skupinou skupina cyklopropylmethylová. Zbytek v poloze 4 představuje s výhodou fenylovou nebo halogenfenylovou skupinu, zejména skupinu fluorfenylovou, zvláště pak 4-fluorfenylovou.

Zvlášť výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří látky odpovídající obecnému vzorci Ib



ve kterém

R₁' znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, polyhalogenalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinu,

R₄' představuje atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

Y₁' a Y₂' nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu, s tím, že nejvýše jeden ze symbolů Y₁' a Y₂' znamená trifluormethylovou skupinu.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce I, které je možno připravit způsobem podle vynálezu, se uvádějí:

1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-2(1H)-chinazolinon,

1-isopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon,

1-isopropyl-4-fenyl-7-methyl-2(1H)-chinazolinon,

1-cyklopropylmethyl-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon a

1-(β-trifluorethyl)-4-fenyl-6-chlor-2(1H)-chinazolinon.

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

Příklad 1

1-isopropyl-4-fenyl-7-methyl-2(1H)-chinazolinon

a) Methylester N-isopropyl-N-(3-methyl-1,3-butadienyl)karbamové kyseliny

K roztoku 657 g diethylanilinu ve 2 litrech toluenu se za míchání během cca 5 minut přikape 416 g chlormravenčanu methylnatého. K směsi se pak za míchání a udržování teploty mezi 25 a 30 °C přikape během 2 hodin 500 g N-(3-methyl-2-butenylden)isopropylaminu v 500 ml toluenu, reakční směs se míchá ještě 1 hodinu a pak se k ní přidá 400 ml vody a 90 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje 600 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 600 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

b) 2-[N-isopropyl-N-methoxykarbonylamino]-4-methylbenzonitril

915 g methylesteru N-isopropyl-N-(3-methyl-1,3-butadienyl)karbamové kyseliny se bez rozpouštědla zahřeje na 120 °C a přikape se k němu 345 g akrylonitrilu. Po skončeném přidávání se pak reakční směs 1 hodinu zahřívá za míchání na 140 °C. Výsledný 2-[N-isopropyl-N-methoxykarbonylamino]-4-methyl-3-cyklohexennitril se zahřeje na 200 °C a během 2 hodin se k němu po částech přidá 386 g práškové síry. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá za míchání na 205 °C a pak se destiluje ve vysokém vakuu (13 Pa) při teplotě 110 až 120 °C. Zbytek poskytne po překrystalování z benzínu sloučeninu uvedenou v názvu, tající při 100 až 101 °C.

c) 1-isopropyl-7-methylchinazolin-2,4(1H,3H)-dion

K suspenzi 300 g 2-[N-isopropyl-N-methoxykarbonylamino]-4-methylbenzonitrilu v 750 ml ethanolu a 234 ml 10 N hydroxidu sodného se během 80 minut přikape 576 g 40% roztoku peroxidu vodíku. Výsledný čirý roztok se okyslí 195 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přičemž se vysráží sloučenina uvedená v názvu, tající při 250 až 251 °C.

d) 1-isopropyl-4-fenyl-7-methyl-2(1H)-chinazolinon

K suspenzi 1,8 g natriumhydridu ve 25 ml tetrahydrofuranu se za neustálého uvolňování vodíku po částech přidá 13,08 g 1-isopropyl-7-methylchinazolin-2,4(1H,3H)-dionu. K vzniklému čirému roztoku se při teplotě 40 °C přikape 40 ml 2 N roztoku fenylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu, výsledná suspenze se 15 hodin míchá při teplotě 40 °C, pak se k ní přidá voda a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme methylenchloridem a 30 ml 12% kyseliny chlorovodíkové. Zahuštěním organické vrstvy se získá sloučenina uvedená v názvu, která po překrystalování z toluenu taje při 140 až 143 °C.

Za použití 40 ml 2 N p-fluorfenylmagnesiumbromidu se získá 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-2(1H)-chinazolinon o teplotě tání 174 až 176 °C.

Příklad 2

1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-2(1H)-chinazolinon

a) 1-isopropyl-7-methyl-4a,6,8a-tetrahydro-2,4-(1H)-chinazolidion

K roztoku 100 g 2-[N-isopropyl-N-methoxykarbonylamino]-4-methyl-3-cyklohexen-

nitrilu v 700 ml 95% ethanolu se přidá 90 mililitrů koncentrovaného vodného hydroxidu sodného a k směsi se během 4 hodin za míchání a při teplotě (měřeno uvnitř reakční směsi) 40 °C přikape 600 ml 40% peroxidu vodíku. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti, pak se reakční směs zahustí ve vakuu a k zbytku se přidá voda a toluen. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje toluenem, spojené toluenové extrakty se promyjí vodou a odpařením ve vakuu se z nich získá sloučenina uvedená v názvu.

b) 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-chinazolinon

K suspenzi 2,37 g natriumhydridu ve 45 mililitrech tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě místnosti po částech přidá 13,32 gramu 1-isopropyl-7-methyl-4a,5,6,8a-tetrahydro-2,4-(1H)-chinazolidionu, směs se 45 minut míchá, pak se k ní během 2 hodin při teplotě 40 °C (měřeno uvnitř reakční směsi) přidá 39 ml 2 N roztoku 4-fluorfenylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu a výsledná suspenze se 15 hodin míchá při teplotě 40 °C. Za chlazení ledem se k reakční směsi přidá 23 ml 15% kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme vodou a methylenchloridem, načež se methylenchloridová fáze odpaří k suchu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Pokud se namísto 15% kyseliny chlorovodíkové použije vodný roztok chloridu amonného, získá se 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-7-methyl-4a,5,6,8a-tetra-

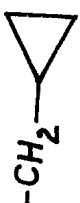
hydro-2-(1H)-chinazolinon o teplotě tání 154 až 158 °C, který působením kyseliny chlorovodíkové přejde na sloučeninu uvedenou v názvu. Po překrystalování ze směsi toluenu a hexanu taje produkt při 189 až 191 °C.

c) 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-2(1H)-chinazolinon

17,4 g 1-isopropyl-4-(4-fluorfenyl)-7-methyl-4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-chinazolinonu se za zahřevu rozpustí v 50 ml dekalinu a k roztoku se při teplotě 140 °C přidají po částech 4 g práškové síry. Po skončení přidávání se směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě 160 °C, pak se zředí toluenem a několikrát se extrahuje 15% kyselinou chlorovodíkovou. Ke kyselé fázi se přidá methylenchlorid a směs se za chlazení ledem neutralizuje roztokem hydroxidu sodného. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem a spojené methylenchloridové fáze se zahustí ve vakuu. Koncentrát se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu a methanolu jako elučního činidla. Po překrystalování z toluenu se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 174 až 176 °C.

Příklad 3

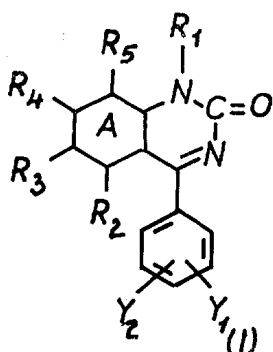
Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se za použití příslušných výchozích látek připraví následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, v němž kruh A má strukturu vzorce (b).

R1	Y1	Y2	R2	R3	R4	R5	teplota tání [°C]
i-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	145—147
i-C ₃ H ₇	H	4-CH ₃	H	H	CH ₃	H	156—157
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	CH ₃	H	154—156
	H	H	H	OCH ₃	H	H	115—116
i-C ₃ H ₇	H	H	H	NO ₂	H	H	190—192
i-C ₃ H ₇	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	148—150
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	C ₂ H ₅	H	112—113
i-C ₃ H ₇	H	4-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	163—165
i-C ₃ H ₇	H	H	H	Cl	Cl	H	167—168
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	SCH ₃	H	135—137
i-C ₃ H ₇	H	H	H	CH ₃	H	H	168—169
CH ₃	H	H	H	H	H	H	142—143
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	183—185
n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	H	H	131
n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	H	H	103—104
n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	H	H	H	121—122
allyl	H	H	H	H	H	H	159—160
propargyl	H	H	H	H	H	H	181
CH ₃	2-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	H	195
CH ₃	H	6-OCH ₃	H	H	H	H	166—167
CH ₃	H	3-Cl	H	H	H	H	95—96
CH ₃	H	3-CF ₃	H	H	H	H	165—167
CH ₃	H	2-Cl	H	Cl	H	H	191—199
i-C ₃ H ₇	H	H	H	Br	H	H	142—143
CH ₃	H	H	H	I	H	H	247—248
CH ₂ CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	185—186
CH ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	175,5—176,5
C ₂ H ₅	H	H	H	CF ₃	H	H	180
	H	H	H	NO ₂	H	H	(sublimace) 186—187
	H	H	H	Cl	H	H	174—175
	H	2-F	H	Cl	H	H	171—172

R ₁	Y ₁	Y ₂	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	teplota tání (°C)
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	H	H	H	Cl	H	H	115—116
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	H	H	H	NO ₂	H	H	200—201

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-fenyl-2(1H)chinazolinonů a -tetrahydro-2(1H)-chinazolinonů, obecného vzorce I

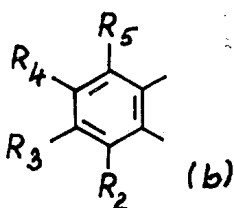
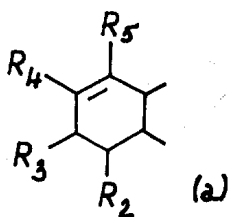


ve kterém

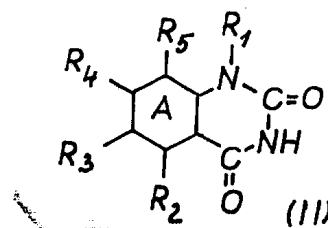
R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v části alkylové, halogenalkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinu,

R₂, R₃, R₄ a R₅ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu s tím, že nejméně dva ze symbolů R₂, R₃, R₄ a R₅ znamenají atomy vodíku,

Y₁ a Y₂ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu a kruh A má strukturu níže uvedeného vzorce (a) nebo (b)

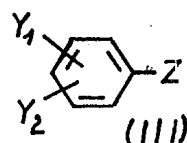


vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₁ až R₅ a A mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

Y₁ a Y₂ mají shora uvedený význam a Z představuje lithium nebo zbytek vzorce

—MgX,

kde

X znamená chlor, brom nebo jod, a výsledný produkt se podrobí hydrolýze, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek shora uvedeného vzorce (a), oxiduje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená zbytek shora uvedeného vzorce (b).

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém kruh A má strukturu shora uvedeného vzorce (b),

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinu,

R₂, R₃ a R₅ představují atomy vodíku,

R₄ znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

Y₁ a Y₂ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu s tím, že pouze jeden ze symbolů Y₁ a Y₂ představuje trifluormethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž Z má význam jako v bodu 1 a zbývající obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam.