



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208112

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/375//
A 61 K 31/16

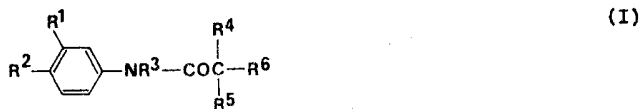
- (22) Přihlášeno 13 12 78
(21) (PV 8289-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 15 12 77
(52223/77) Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 05 84

- (72) Autor vynálezu GLEN ALASDAIR THOMAS, MACCLESFIELD (VELKÁ BRITÁNIE)
(73) Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Způsob výroby nových fluoralkylsubstituovaných derivátů acylanilidů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových fluoralkylsubstituovaných derivátů acylanilidů, majících antiandrogenní vlastnosti, obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru, bromu či jodu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^2 představuje kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru, bromu či jodu,
 R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^5 znamená trifluormethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu nebo monofluormethylovou skupinu a
 R^6 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom halogenu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující vždy do 4 atomů uhlíku, arylalkoxykupinu obsahující do 10 atomů uhlíku nebo acyloxykupinu obsahující do 15 atomů uhlíku.

Vhodnou alkylovou skupinou ve významu symbolu R^1 , R^3 , R^4 nebo R^6 je například methylová nebo ethylová skupina.

Vhodným atomem halogenu ve významu symbolu R^6 je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Vhodnou alkoxykupinou ve významu symbolu R^6 je například methoxykupina nebo ethoxykupina.

208112

Vhodnou arylalkoxy skupinou ve významu symbolu R^6 je například benzyloxy skupina.

Vhodnou acyloxy skupinou ve významu symbolu R^6 je například alkanoylové skupina, obsahující do 15 atomů uhlíku, jako například acetoxy skupina, propionyloxy skupina nebo dekanoyloxy skupina.

Nové acylanilidové deriváty vyráběné způsobem podle vynálezu obsahují asymetrický atom uhlíku, konkrétně uhlíkový atom v seskupení $-CR^4R^5R^6$, a mohou tedy existovat v racemické formě nebo ve formách opticky aktivních. Je třeba zdůraznit, že vynález zahrnuje způsob výroby jak racemické formy acylanilidových derivátů, tak i všech opticky aktivních forem, které vykazují antiandrogenní účinnost. Je obecně známo, jak lze racemickou sloučeninu rozštěpit na opticky aktivní formy a jakým způsobem je možno zjistit antiandrogenní účinnost libovolné z těchto forem.

Výhodné nové acylanilidy vyráběné způsobem podle vynálezu, odpovídají shora uvedenému obecnému vzorci I, ve kterém každý ze symbolů R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru nebo bromu, R^3 představuje atom vodíku, R^4 znamená methylovou skupinu, R^5 má shora uvedený význam a R^6 představuje hydroxylovou skupinu.

Specifické nové acylanilidy vyráběné způsobem podle vynálezu jsou popsány níže v příkladech provedení. Zvláště účinnými sloučeninami obecného vzorce I jsou 3,4-dikyan-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid, 3-chlor-4-nitro-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid, 3,4-dichlor-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid, 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid a 4-kyan-3-trifluormethyl-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid, z nichž dva posledně jmenované anilidy jsou látkami výhodnými.

Acylanilidy shora uvedeného obecného vzorce I je možno vyrobit libovolným chemickým způsobem, o němž je známo, že je vhodný pro přípravu z chemického hlediska analogických sloučenin.

Podstata způsobu výroby acylanilidů obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se amin obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce III



ve kterém

R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,

nebo s reaktivním derivátem této kyseliny.

Vhodným reaktivním derivátem shora uvedené kyseliny je například anhydrid kyseliny nebo halogenid kyseliny, například chlorid kyseliny, nebo dále nižší alkylester shora uvedené kyseliny, například methylester nebo ethylester. Reaktivní derivát je možno připravit in situ, například reakcí kyseliny s thionylchloridem v dipolárním aprotickém rozpouštědle jako v N,N-dimethylacetamidu, hexamethylfosfortriamidu či N-methylpyrrolidinonu.

Acylanilidy obecného vzorce I, vyráběné způsobem podle vynálezu, v nichž R^3 znamená alkyllovou skupinu, je možno připravit alkylací odpovídajících acylanilidů, v nichž R^3 představuje atom vodíku.

Acylanilidy obecného vzorce I, v nichž R^6 znamená acyloxyskupinu, je možno připravit acylací odpovídajících acylanilidů, v nichž R^6 představuje hydroxylovou skupinu, a acylanilidy podle vynálezu, v nichž R^6 znamená hydroxylovou skupinu, je možno připravit hydrolýzou odpovídajících acylanilidů, v nichž R^6 představuje acyloxyskupinu.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují acylanilidy obecného vzorce I antiandrogenní vlastnosti, jak lze dokázat jejich schopností snižovat hmotnost semenných vajíček a ventrální prostaty u vykastrovaných kryších samců, podávají-li se souběžně s testosteron-propionátem.

Acylanilidy obecného vzorce I je proto možno používat při léčbě například maligních či benigních chorob prostaty nebo chorobných stavů závislých na androgenech jako jsou akné, hirsutismus nebo seborrhea u teplokrevných obratlovců, včetně lidí.

Popisované sloučeniny lze rovněž používat k zlepšení ovulace u domácích zvířat.

Výhodné acylanilidy obecného vzorce I jako antiandrogeny jsou až čtyřnásobně účinnější než známé, chemicky příbuzné antiandrogeny flutamid a hydroxyflutamid. V dávkách, ve kterých acylanilidy podle vynálezu vykazují u kryš antiandrogenní účinnost, nevyvolávají žádné zřejmé známky toxicity.

Acylanilidy podle vynálezu je možno aplikovat teplokrevným živočichům ve formě farmaceutických nebo veterinárních prostředků, obsahujících zmíněné acylanilidy, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Tyto prostředky mohou být ve formě vhodné k orálnímu podání jako ve formě tablet, kapslí, vodných či olejových roztoků nebo suspenzí či emulzí. Alternativně mohou tyto prostředky mít formu sterilního roztoku nebo suspenze vhodné k parenterální aplikaci nebo formu masti či prostředku k omývání pro místní aplikaci, nebo konečně formu čípků.

Popisované prostředky mohou dále obsahovat jedno nebo několik dalších léčiv vybraných ze skupiny zahrnující antiestrogeny, například tamoxifen, progestiny, například medroxyprogesteron-acetát, inhibitory sekrece gonadotropinů, například danazol, cytotoxická činidla, například cyklofosfamid, antibiotika, například penicilin nebo oxytetracyklin, a protizánětlivá činidla jako například, zejména pro místní použití, fluocinolon-acetonid.

Acylanilidy podle vynálezu se teplokrevným živočichům normálně aplikují v dávkách mezi 0,1 mg a 25 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

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

P ř í k l a d 1

Směs 0,5 g 3,4-dichloranilinu a 0,6 g 2-hydroxy-2-trifluormethylpropionové kyseliny se 3 hodiny zahřívá na 180 °C, pak se ochladí a protřepe se se směsí ethylacetátu a vody. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a pak vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu.

Zbytek se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a chloroformu (1:4 objemově) jako elučního činidla. Eluát se odebere, odpaří se k suchu a zbytek se krystaluje z toluenu. Získá se 3,4-dichlor-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)-anilid o teplotě tání 125 až 127 °C.

Příklad 2

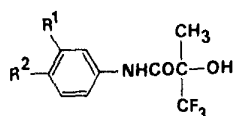
K roztoku 0,5 g 2-hydroxy-2-trifluormethylpropionové kyseliny v 1 ml hexamethylfosfortriamidu, ochlazenému na -10°C , se za míchání přidá 0,25 ml thionylchloridu.

Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 10°C , přidá se k ní 0,3 g 3,4-dikyananilidu, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

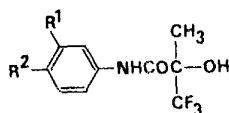
Extrakt se promyje zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se nechá projít krátkým sloupцем silikagelu. Eluát se odpaří k suchu a zbytek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80°C).

Získá se 3,4-dikyan-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 153 až 155°C .

Shora popsany postup se opakuje s tím, že se namísto dikyananilinu použije vždy příslušný jiný anilin. Získají se sloučeniny shrnuté do následujícího přehledu:



R^1	R^2	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
chlor	nitro	125 až 127
trifluormethyl	nitro	129 až 131



R^1	R^2	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)	reakční rozpouštědlo ^{x)}	poznámka
H	CN	159 až 160	H	
H	CF_3	141 až 143	D	
CH_3	CN	175 až 177	D	
NO_2	CN	153 až 155	D	
NO_2	Cl	119 až 121	D	
CN	NO_2	125 až 126	D	
CN	Cl	141 až 143	H	
CN	Br	148 až 150	H	
CN	CN	128 až 131	H	(+)-isomer ^{xx)}
CF_3	NO_2	123 až 125	D	(+)-isomer ^{xx)}
CF_3	NO_2	123 až 125	D	(-)-isomer ^{xx)}
CF_3	CN	152 až 154	H	xxx)
CF_3	Br	140 až 141	H	

Poznámky:

x) D = N,N-dimethylacetamid (tento příklad),
H = hexamethylfosfortriamid (příklad 2);

xx) (+)-isomer se získá za použití (+)-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionové kyseliny jako výchozí látky a (-)-isomer

se získá za použití (-)-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionové kyseliny jako výchozí látky;

xxx) 4-kyan-3-trifluormethylanilin (teplota tání 141 až 143 °C), používaný jako výchozí materiál, je možno získat reakcí 4-brom-3-trifluormethylanilinu s kyanidem měďným ve vroucím N,N-dimethylformamidu.

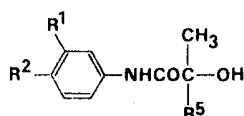
Příklad 3

K roztoku 1,2 g 2-hydroxy-2-monofluormethylpropionové kyseliny v 10 ml N,N-dimethylacetamidu, ochlazenému na -20 °C, se za míchání přidá 0,8 ml thionylchloridu, výsledná směs se při shora uvedené teplotě 1 hodinu míchá, pak se k ní přidá 0,5 g 3,4-dikyanilidu, reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

Extrakt se promyje vodou a po vysušení se odpaří k suchu. Olejovitý zbytek se rozpustí v toluenu a chromatografuje se na sloupci 50 g trojkřemičitanu hořečnatého za použití směsi toluenu a ethylacetátu (3:1 objemově) jako elučního činidla.

Eluát se odpaří k suchu a zbytek se krystaluje z toluenu, čímž se získá 3,4-dikyan-(2-hydroxy-2-monofluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 176 až 178 °C.

Shora popsany postup nebo postup popsany v příkladu 2 se opakuje s tím, že se jako výchozí látky použijí vždy příslušný anilin a příslušná 2-hydroxy-2-(fluormethyl)propionová kyselina. Získají se sloučeniny shrnuté do následujících přehledů:



R ¹	R ²	R ⁵	teplota tání (°C)	reakční rozpuštědlo
CF ₃	NO ₂	CH ₂ F	128 až 130	D
CF ₃	NO ₂	CHF ₂	119 až 121	D
Cl	Cl	CHF ₂	114 až 116	D
CF ₃	CN	CHF ₂	136 až 138	D

Příklad 4

K roztoku 1,5 g 2-methoxy-2-trifluormethylpropionylchloridu v 10 ml pyridinu se přidá 0,5 g 3,4-dichloranilinu, směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří se k suchu.

Zbytek se rozpustí v toluenu a chromatografuje se na sloupci 40 g trojkřemičitanu hořečnatého za použití směsi toluenu a ethylacetátu (4:1 objemově) jako elučního činidla. Eluát se odpaří k suchu a odparek se krystaluje z vodného ethanolu. Získá se 3,4-dichlor-(2-methoxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 53 až 55 °C.

Chlorid kyseliny, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následovně:

K roztoku natriumhydridu (0,8 g 60% disperze v minerálním oleji) v 10 ml N,N-dimethylacetamidu se za míchání přidá 1,42 g methyljodidu, směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vodou, okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem.

Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se rozpustí ve směsi 10 ml thionylchloridu a 0,1 ml N,N-dimethylformamidu, směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nadbytek thionylchloridu odpaří. Zbytek tvořený 2-methoxy-2-trifluormethylpropionylchloridem se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 5

Postup popsáný v příkladu 4 se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije 2-benzyloxy-2-trifluormethylpropionylchlorid (připravený analogickým postupem jaký je popsán ve druhé části příkladu 4 s tím rozdílem, že se namísto methyljodidu použije benzylbromid). Získá se 3,4-dichlor-(2-benzyloxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 83 až 85 °C.

P ř í k l a d 6

Směs 1,0 g 3,4-dichloranilinu a 1,5 g 2-hydroxy-2-trifluormethylmáslé kyseliny se 4 hodiny zahřívá na 200 °C, pak se ochladí a protřepe se se směsí ethylacetátu a vody. Ethylacetátová vrstva se promyje zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se a odpaří se k suchu. Zbytek se rozpustí v toluenu a chromatografuje se na sloupci 40 g trojkřemičitanu hořečnatého za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 17:3 (objemově) jako elučního činidla.

Eluát se odpaří k suchu a zbytek se krystaluje z toluenu. Získá se 3,4-dichlor-(2-hydroxy-2-trifluormethylbutyryl)anilid o teplotě tání 122 až 124 °C.

Derivát kyseliny máslé, používaný jako výchozí materiál, je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 8,2 g kyanidu draselného ve 30 ml vody se za udržování teploty na 0 °C za míchání přikape 14 g 1,1,1-trifluorbutan-2-onu. Po přidání 50 ml 25% (objem/objem) vodné kyseliny sírové se směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje etherem.

Extrakt se promyje vodou, vysuší se, odpaří se k suchu a olejovitý zbytek se přikape k 6 ml koncentrované kyseliny sírové udržované na teplotě 70 až 75 °C.

Po přidání 50 ml vody se směs 72 hodiny zahřívá na 95 až 100 °C, pak se ochladí a extrahuje etherem. Etherický extrakt se promyje vodou a extrahuje se nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Extrakt se okyslí vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se promyje vodou, vysuší se, odpaří se k suchu a zbytek se krystaluje ze směsi chloroformu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 2-hydroxy-2-trifluormethylmáslá kyselina o teplotě tání 95 až 100 °C.

P ř í k l a d 7

Směs 2,0 g 3-chlor-4-nitro-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilidu, natriumhydridu (0,55 g 60% suspenze v minerálním oleji) a 30 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplo-

tě místnosti až do odeznění pění. Po přidání 22,8 g methyljodidu se směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

Extrakt se promyje vodou, vysuší se, odpaří se k suchu a zbytek se krystaluje ze směsi toluenu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 3-chlor-4-nitro-(2-methoxy-2-trifluormethylpropionyl)-N-methylanilid o teplotě tání 72 až 74 °C.

P ř í k l a d 8

Směs 0,5 g 3,4-dikyan-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilidu, 2 ml acetylchloridu a 0,1 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové se 16 hodin zahřívá na 95 až 100 °C, pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, odpaří se k suchu a zbytek se dvakrát překrystaluje ze směsi chloroformu a petroletheru (teplota tání 60 až 80 °C).

Získá se 3,4-dikyan-(2-acetoxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 103 až 105 °C.

Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se jako výchozí látky použijí 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid a dekanoylchlorid. Surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla a vyčištěný produkt se krystaluje ze směsi etheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C).

Získá se 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-dekanoyloxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 56 až 57 °C.

P ř í k l a d 9

K roztoku 1,04 g 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilidu ve 4,5 ml acetanhydridu se přidá 0,5 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové, směs se 48 hodin zahřívá na 95 až 100 °C, načež se zředí vodou a zfiltruje se. Pevný zbytek se vysuší a po krystalizaci z chloroformu poskytne 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-acetoxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 148 až 150 °C.

P ř í k l a d 10

Směs 1,0 g 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilidu, natriumhydridu (0,3 g 60% suspenze v minerálním oleji) a 10 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti až do odeznění pění. Po přidání 6,8 g n-propyljodidu se výsledná směs 48 hodin zahřívá na 80 °C, pak se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem.

Extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří se k suchu. Zbytek se chromatografuje na sloupci 30 g trojkřemičitanu hořečnatého za použití směsi toluenu a ethylacetátu (20:1 objemově) jako elučního činidla. Eluát se odpaří k suchu a zbytek se krystaluje ze směsi toluenu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 4-nitro-3-trifluormethyl-(2-n-propoxy-2-trifluormethylpropionyl)anilid o teplotě tání 77 až 79 °C.

P ř í k l a d 11

Postup popsaný v příkladu 6 se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije namísto 2-hydroxy-2-trifluormethylmáslé kyseliny 2-hydroxy-2-trifluormethylhexanová kyselina.

lina (připravená z 1,1,1-trifluorhexan-2-onu postupem popsaným ve druhé části příkladu 6). Získá se 3,4-dichlor-(2-hydroxy-2-trifluormethylhexanoyl)anilid o teplotě tání 101 až 103 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových fluoroalkylsubstituovaných derivátů acylanilidů obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru, bromu či jodu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^2 představuje kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,
 R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 R^5 znamená trifluormethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu nebo monofluormethylovou skupinu a
 R^6 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom halogenu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující vždy do 4 atomů uhlíku, arylalkoxy skupinu obsahující do 10 atomů uhlíku nebo acyloxy skupinu obsahující do 15 atomů uhlíku,

vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,
 nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce III



ve kterém

R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,
 nebo s reaktivním derivátem této kyseliny,
 načež se získaný acylanilid, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, popřípadě alkyluje za vzniku odpovídajícího acylanilidu, ve kterém R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku,
 nebo se získaný acylanilid, ve kterém R^6 znamená hydroxylovou skupinu, popřípadě acyluje za vzniku odpovídajícího acylanilidu, ve kterém R^6 představuje acyloxy skupinu obsahující do 15 atomů uhlíku,
 nebo se získaný acylanilid, ve kterém R^6 znamená acyloxy skupinu, popřípadě hydrolýzuje za vzniku odpovídajícího acylanilidu, ve kterém R^6 představuje hydroxylovou skupinu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž každý ze symbolů R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru či bromu,

- R^3 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
 R^4 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,
 R^5 má význam jako v bodu 1 a
 R^6 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, benzyl-
oxyskupinu, acetoxyskupinu, propionyloxyskupinu nebo dekanoyloxyskupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž každý ze symbolů R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená kyanoskupinu, nitro-
skupinu, trifluormethylovou skupinu, atom chloru nebo bromu,

- R^3 představuje atom vodíku,
 R^4 znamená methylovou skupinu,
 R^5 má význam jako v bodu 1 a
 R^6 představuje hydroxyskupinu.