



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196278
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/30

(22) Přihlášeno 15 08 75
(21) [PV 5619-75]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 08 74
(P 24 41 201.9)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 12 82

(72)
Autor vynálezu

LOEWE HEINZ dr., KELKHEIM/TS.,
URBANIEZ JOSEF, SCHWALBACH/TS.,
DÜWEL DIETER dr., HOFHEIM/TS. a
KIRSCH REINHARD dr., NIEDERJOSBACH/TS. (NSR)
HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

(73)
Majitel patentu

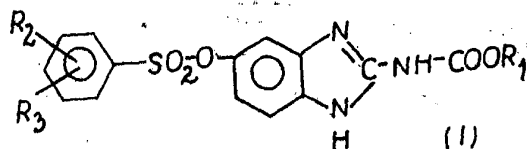
(54) Způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů, které mají anthelmintické účinky.

2-Alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolové deriváty s alkylovými zbytky, acylovými zbytky, fenoxykupinami a fenylthioskupinami v poloze 5(6) jsou již jako anthelmintika známy (P. Actor a další, Nature **215**, 321 (1967); DOS 2 164 690; DOS 2 363 348).

Předmětem vynálezu jsou entelminticky účinné 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazoly obecného vzorce 1,



v němž

R1 znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R2 a R3 znamenají vždy nezávisle na sobě vodík, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinu.

Jako alkylové zbytky v substituentech R1,

2

R2 a R3 přicházejí v úvahu: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl. Jako alkoxykupiny v substituentech R2 a R3 přicházejí v úvahu: methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina a butoxykupina. Jako atomy halogenu v substituentech R2 a R3 přicházejí v úvahu: fluor, chlor, brom a jod.

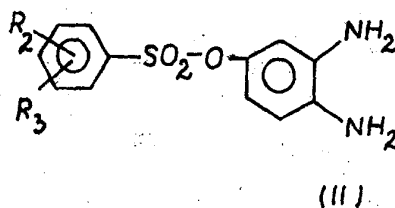
Zvláště výhodně jsou sloučeniny vzorce 1, v němž znamená

R1 methyl, ethyl, propyl nebo butyl,

R2 vodík nebo chlor a

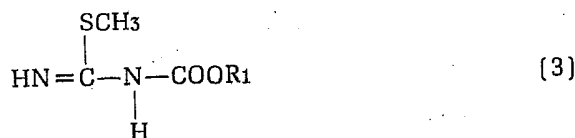
R3 vodík, chlor nebo trifluormethylovou skupinu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů vzorce 1, v němž R1, R2 a R3 mají shora uvedený význam, který se vyznačuje tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2,



v němž

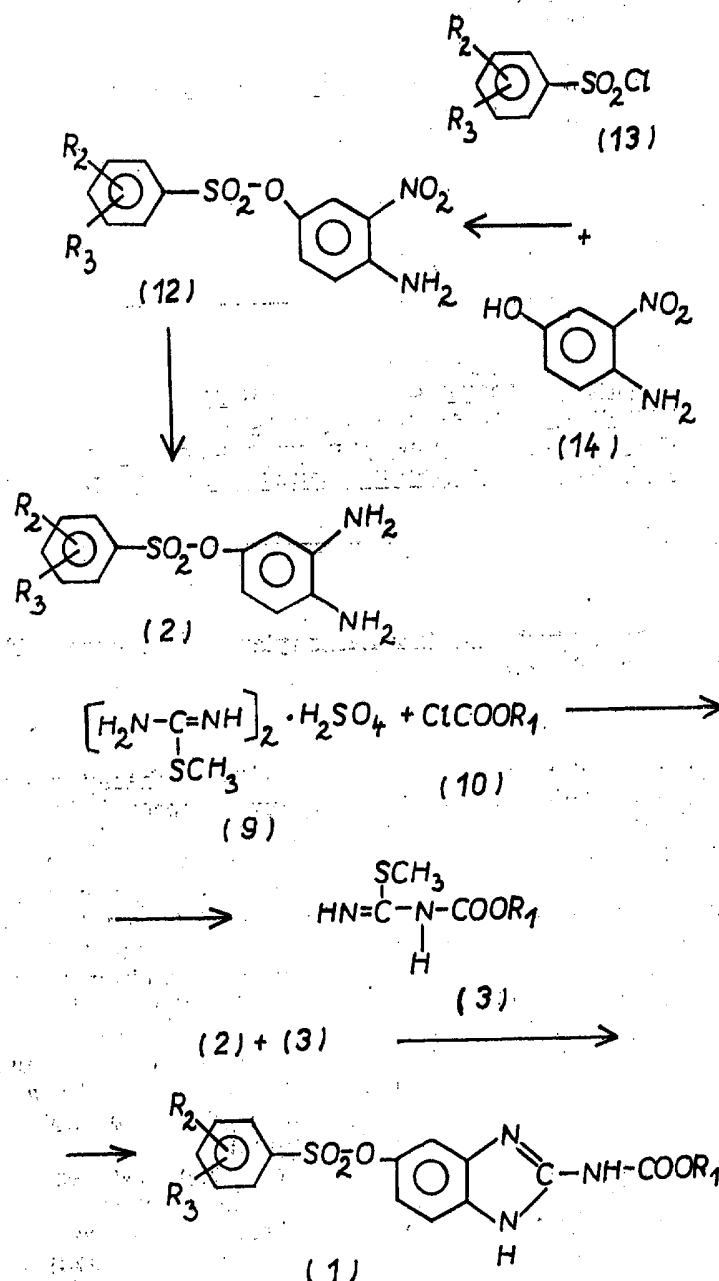
R_2 a R_3 mají stejný význam jako ve vzorci 1, kondenzuje s alkyl-S-methylthioureido-karboxylátem obecného vzorce 3,



v němž

R_1 má stejný význam jako ve vzorci 1, v rozmezí pH od 1 do 6, výhodně od 2 do 5.

Reakční průběh lze znázornit následujícím reakčním schématem:



Za účelem provádění reakce podle vynálezu se smísí nejprve S-methylthioureido-sulfát vzorce 9 a ester kyseliny chlormravenčí vzorce 10, v němž R_1 má stejný význam jako ve vzorci 1, ve vodě, po kapkách se přidá silná báze, například 25% hydroxid sodný, přičemž se teplota udržuje na nízké hodnotě, výhodně kolem 0°C . Vznikající alkyl-S-methylthioureidokarboxylát vzorce 3 není zapotřebí izolovat.

Jako estery kyseliny chlormravenčí vzorce 10 přicházejí v úvahu například následující:

methylester kyseliny chlormravenčí,
ethylester kyseliny chlormravenčí,
propylester kyseliny chlormravenčí,
isopropylester kyseliny chlormravenčí,
butylester kyseliny chlormravenčí,
isobutylester kyseliny chlormravenčí,
terc.butylester kyseliny chlormravenčí.

Hodnota pH reakční směsi získané způsobem shora popsaným se potom upraví výhodně na hodnotu mezi 2 a 5, účelně přidavkem organické kyseliny, jako kyseliny octové nebo mléčné. Potom se přidá derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, buď ve formě volné báze, nebo ve formě soli s kyselinou, například ve formě hydrochloridu. V posléze uvedeném případě může být výhodné přidat jako pufr sůl organické kyseliny s alkalickým kovem.

Deriváty o-fenylendiaminu vzorce 2, které přicházejí v úvahu, jsou například následující sloučeniny:

- 3,4-diaminofenylester benzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-chlorbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-chlorbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-chlorbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-brombenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-bromsulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-brombenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-terc.butylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2,4-dimethylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-chlor-4-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-chlor-6-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-chlor-4-methylbenzensulfonové kyseliny,

- 3,4-diaminofenylester 3-chlor-6-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-chlor-2-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-chlor-3-methylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-chlor-3,5-dimethylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-methoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 3-methoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 2-methoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester-4-propoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-isopropoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-butoxybenzensulfonové kyseliny,
- 3,4-diaminofenylester 4-isobutoxybenzensulfonové kyseliny.

Za účelem reakce reakčních složek je účelná teplota mezi 30 a 100 °C. Reakční doba se může pohybovat mezi 30 minutami a 10 hodinami. Jako vedlejší produkt se uvolňuje methylenmerkaptan. Izolace 2-alkoxykarbonyl-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů vzorce 1 se provádí obvyklým způsobem, například zředěním reakční směsi vodou a odfiltrováním vyloučeného produktu.

Takto se získají následující sloučeniny:

- 2-methoxykarbonyl-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-chlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-chlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-chlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2,5-dichlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3,5-dichlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-bromfenylsulfonyloxy)benzimidazol,

- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-bromfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-bromfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-terc.-butylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-chlor-4-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-chlor-6-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-chlor-4-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-chlor-6-methylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-chlor-2-methylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-chlor-3-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-chlor-3,5-dimethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-trifluor-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-methoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-methoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(2-methoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-4-propoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-4-iso-

- propoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-butoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-methoxykarbonyl-5(6)-(4-isobutoxyfenylsulfonyloxy)benzimidazol,
- 2-ethoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-propoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-isopropoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-butoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-isobutoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol,
- 2-terc.butoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazol.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2 se může používat buď ve formě volného aminu ke shora popsané reakci s alkyl-S-methylthio-ureidokarboxylátem vzorce 3, nebo ve formě své adiční soli s vhodnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, octovou, šťavelovou apod.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, který slouží jako výchozí látka, se získá redukcí odpovídajícího aminonitroderivátu vzorce 12, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1. Redukce se může provádět například hydrogenací v přítomnosti Raneyova nikelu a rozpouštědla, jako methanolu nebo dimethylformamidu při teplotách mezi 20 a 60°C nebo působením redukčních činidel, jako dithionititanu sodného.

Aminonitroderiváty vzorce 12 se získávají tím, že se chlorid kyseliny benzensulfonové vzorce 13, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, nechá reagovat s 3-nitro-4-aminofenolem vzorce 14, v inertním rozpouštědle a v přítomnosti báze, jako triethylaminu.

2-alkoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazoly podle vynálezu jsou cenná chemoterapeutika a hodí se k potírání parazitních chorob u lidí a zvířat.

Účinné látky podle vynálezu jsou zvlášť účinné proti velkému počtu helmintů, jako je například vlasovka (*Haemonchus*), vlasovka (*Trichostrongylus*), vlasovka (*Ostertagia*), háďě (*Strongyloides*), vlasovka (*Cooperia*), zubovka (*Chabertia*), zubovka (*Oesophagostomum*), vlasovka (*Hyostrongylus*), měchovec (*Ancylostoma*), škrkavka (*Ascaris*) a roup (*Heterakis*). Zvláště výrazná je

účinnost sloučenin podle vynálezu proti hádět napadajícím žaludeční a střevní trakt, a to především přežvýkavců. Napadení zvířat těmito parazity vede k velkým hospodářským škodám, v důsledku čehož mají účinné látky použití zejména ve zvěrolékařství.

Účinné látky vzorce 1 se podle povahy napadení aplikují v dávkách mezi 0,5 a 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti po dobu 1 až 14 dnů.

K orální aplikaci přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, prášky, granuláty nebo pasty, které obsahují účinné látky spolu s obvyklými pomocnými látkami a nosnými látkami, jako je škrob, prášková celulóza, mastek, stearan hořečnatý, cukr, želatina, uhličitan vápenatý, jemně disperzní kyselina křemičitá, karboxymethylcelulóza nebo podobné látky.

Pro parenterální aplikaci přicházejí v úvahu roztoky, například olejovité roztoky, které se připravují za použití sezamového oleje, ricinového oleje nebo syntetických triglyceridů, popřípadě za přídavku tokoferolu jakožto antioxidačně účinné látky nebo/a za použití povrchově aktivních látek, jako jsou estery sorbitanu s mastnými kyselinami. Vedle toho přicházejí v úvahu vodné suspenze, které se připravují za použití ethoxylovaných esterů sorbitanu a mastnými kyselinami, popřípadě za přídavku zahušňovačů, jako je polyethylenglykol nebo karboxymethylcelulóza.

Koncentrace účinných látek podle vynálezu v přípravcích připravených z těchto látek se pohybují účelně pro potřeby veterinárních léčiv mezi 2 a 20 hmotnostními %. Pro účely humánních léčiv se koncentrace účinných látek pohybuje mezi 20 a 80 hmotnostními %.

Za účelem zjištění účinku sloučenin podle vynálezu se provádějí chemoterapeutické pokusy na jehňatech hmotnosti asi 30 kg, kterým byly za účelem infekce experimentálně aplikovány larvy vlasovky slezové (*Haemonchus contortus*), popřípadě vlasovky kozí (*Trichostrongylus colubriformis*). Pokusná zvířata byla udržována v boxech, které byly denně důkladně čištěny. Po uplynutí prepatenční doby (čas mezi infekcí a pohlavní dospělostí parazitů s počínajícím se vylučováním vajíček nebo larev) byl modifikovaným McMasterovým postupem podle Wetzela (*Tierärztliche Umschau*, 6, 209—210 (1951)) určován počet vajíček na 1 g výkalu. Bezprostředně potom bylo provedeno ošetření ovcí (obecně 4 až 8 zvířat na 1 účinnou látku, nejméně však 2 zvířata). Zvířatům byly aplikovány dávky sloučenin podle vynálezu ve formě suspenze, a to vždy v 10 mililitrech 1% suspenze tylózy. Vždy 7., 14. a 28. den po ošetření byl znovu shora uvedeným způsobem zjišťován počet vajíček na 1 g výkalu a bylo vypočteno procentuální snížení ve srovnání s výchozí hodnotou před ošetřením.

Sloučeniny podle vynálezu jsou nejen výtečně účinné při orální aplikaci, nýbrž jsou účinné také při parenterální aplikaci v dávkách až do 2 mg/kg. Tím zdaleka převyšují srovnatelné deriváty benzimidazolu, zejména všechny známé 5(6)-substituované 2-benzimidazolkarbamáty.

Postup přípravy sloučenin podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech. Teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklad 1

K dobře míchané směsi 22,2 g S-methylthioureidosulfátu v 35 ml vody a 10,2 ml methylesteru kyseliny chlormravenčí se při teplotě nepřesahující 10° přikape za chlazení ledem 47,7 g 25% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá ještě 30 minut a potom se k ní přidá směs 17 ml ledové kyseliny octové a 100 ml vody.

Potom se přidá 15,8 g 3,4-diaminofenylesteru benzensulfonové kyseliny, rozpouštěného ve 100 ml isopropylalkoholu, a reakční směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem, přičemž se již brzo začne vylučovat pevná sraženina.

Tato sraženina se odfiltruje, dobře se promyje methanolem a poté vodou. Za účelem čištění se surový produkt 2X překrystaluje ze směsi ledové kyseliny octové a methanolu. Výtěžek čistého 2-methoxykarbonylamino-5(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolu činí 9,6 gramů o bodu rozkladu 242°C.

3,4-Diaminofenylester kyseliny benzensulfonové se připravuje tím, že se 17,5 g 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny hydrogenuje ve 200 ml dimethylformamidu za použití speciálního niklového katalyzátoru [tzv. trubkového katalyzátoru], při teplotě místnosti za použití přetlaku vodíku 5 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytkem je 3,4-diaminofenylesteru benzensulfonové kyseliny a používá se k cyklizaci přímo bez dalšího čištění.

Za účelem přípravy 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny se smísí 15,4 g 3-nitro-4-aminofenolu ve 100 ml acetonu s 14 ml triethylaminu a za míchání se při vnitřní teplotě nepřesahující 20° přikape na ledové lázni 17,6 g chloridu benzensulfonové kyseliny, který je rozpuštěn v 30 ml acetonu. Směs se míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti, triethylaminhydrochlorid se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Nyní se zbytek rozmíchá s 50 ml methanolem a produkt se odfiltruje. Po promytí methanolem a vysušení se získá 18,2 g 3-nitro-4-aminofenylesteru benzensulfonové kyseliny o bodu tání 140°C.

Analogicky se za použití příslušně modifikovaných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

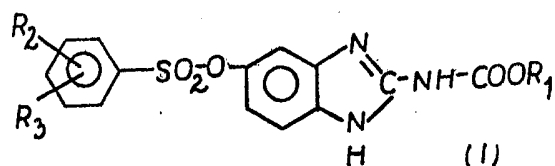
2) přes 3-nitro-4-aminofenylester-

- 4-chlorbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 137 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 4-chlorbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(4-chlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 230 °C (rozklad);
- 3) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-chlorbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 154 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-chlorbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(3-chlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 250 °C (rozklad);
- 4) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 170 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3,5-dichlorbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(3,5-dichlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 280 °C (rozklad);
- 5) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-brombenzensulfonové kyseliny
(b. t. 158 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-brombenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(3-bromfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 242 °C (rozklad);
- 6) přes 3-nitro-4-aminofenylester 4-methylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 149 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 4-methylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(4-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 237 °C (rozklad);
- 7) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-methylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 142 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-methylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-

- 5(6)-(3-methylfenylsulfonyloxy)benzimidazol
o bodu tání 250 °C (rozklad);
- 8) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 131 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonyl-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 215 °C (rozklad);
- 9) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3,4-dichlorbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 149 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3,4-dichlorbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-methoxykarbonylamino-5(6)-(3,4-dichlorfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 255 °C (rozklad);
- 10) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 131 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-ethoxykarbonylamino-5(6)-3-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 227 °C (rozklad);
- 11) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 131 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-isopropylkarbonylamino-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 205 °C (rozklad);
- 12) přes 3-nitro-4-aminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
(b. t. 131 °C) a
- 3,4-diaminofenylester 3-trifluormethylbenzensulfonové kyseliny
- se získá 2-isobutoxykarbonylamino-5(6)-(3-trifluormethylfenylsulfonyloxy)benzimidazol o bodu tání 243 °C (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

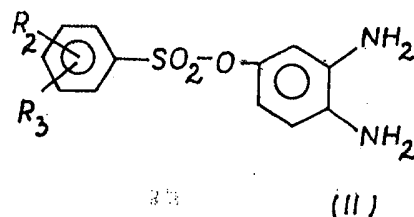
Způsob výroby 2-alkoxykarbonylamino-5-(6)-fenylsulfonyloxybenzimidazolů obecného vzorce I,



v němž

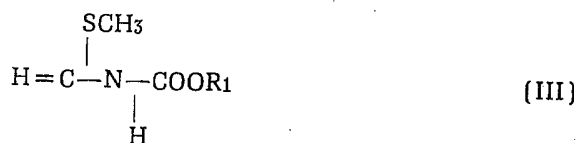
R₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinu, vyznačující se tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce II,



v němž

R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci I, kondenzuje s alkyl-S-methylthioureido-karboxylátem obecného vzorce III,



v němž

R₁ má stejný význam jako ve vzorci I, v rozmezí pH od 1 do 6.