



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215046
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 20 02 80
(21) (PV 1814-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/70
//A 61 K 31/44

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72)
Autor vynálezu

HOWE RALPH a MILLS STUART DENNETT, MACCLESFIELD
(Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylových kyselin

1

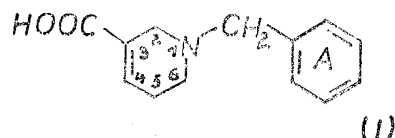
Vynález se týká způsobu výroby nových 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylových kyselin, které in vivo inhibují shlukování krevních destiček a lze je proto použít k léčbě nebo prevenci trombózy nebo okluzivních cévních chorob.

Je již známo, že různé deriváty N-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu a N-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,2-c]pyridinu vykazují protizánětlivou účinnost a inhibují shlukování krevních destiček (viz M. Podesta a spol., European J. Med. Chem., Chim. Therapeutica, 1974, **9**, 487 až 490). Je rovněž známo, že různé estery 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-karboxylové kyseliny jsou chemickými meziprodukty (viz DOS č. 2 221 770 a Annalen, 1972, **764**, 21 až 27). Nyní bylo zjištěno, že určité nové 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny neočekávaně rovněž inhibují shlukování krevních destiček in vivo, z čehož vynález vychází.

Jsou známy dvě příbuzné sloučeniny, a to methylester a ethylester 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny [viz Žur. Obščej. Chim. 1957, **27**, 3162 až 3170 (Chemical Abstracts, 1958, **52**, 9162c-i, resp. J. Chem. Soc. Chemical Communications, 1975, 682], jimž však nebyly přisouzeny žádné užitečné farmakologické vlastnosti.

2

Vynález popisuje způsob výroby nových 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

benzenový kruh A nese jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, trifluormethylou skupinu a hydroxyskupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí. Jako příklady konkrétních substituentů na benzenovém kruhu A je možno uvést:

pro atomy halogenů atomy fluoru, chloru nebo bromu a

pro alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku skupinu methylou, ethylovou, n-propylovou nebo isopropylovou.

Jako příklady vhodných zbytků ve významu benzenového kruhu A lze uvést

2-chlorfenylovou skupinu,
2-kyanfenylovou skupinu,
2-karbamoylfenylovou skupinu,

4-chlorfenylovou skupinu,
4-bromfenylovou skupinu,
4-methylfenylovou skupinu,
2-trifluormethylfenylovou skupinu,
3-kyanfenylovou skupinu,
4-kyanfenylovou skupinu,
4-hydroxyfenylovou skupinu,
3,4-dichlorfenylovou skupinu,
a 3,5-dichlorfenylovou skupinu,
z nichž jsou výhodné 2-kyanfenylová, 2-karbamoylfenylová a 2-chlorfenylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou natolik bazické, že tvoří adiční soli s kyselinami. Jako příklady vhodných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se uvádějí soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou, nebo soli s organickými kyselinami, například s kyselinou šťavelovou nebo kyselinou citrónovou.

Mimoto mohou sloučeniny obecného vzorce I tvořit adiční soli s bázemi. Vhodnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s bázemi jsou například soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté, soli hlinité nebo amonné, nebo soli s organickými bázemi poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný kationt, například s triethanolaminem.

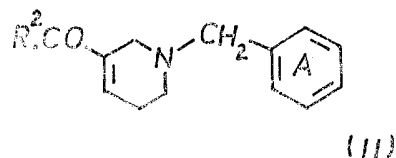
Konkrétní skupiny zvláště zajímavých sloučenin podle vynálezu tvoří ty shora definované sloučeniny obecného vzorce I, v nichž kromě toho

- (i) benzenový kruh A nese jeden nebo dva halogenové substituenty a
- (ii) benzenový kruh A nese kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, spolu s příslušnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi těchto látek.

Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém benzenový kruh A je substituován v poloze 2 chlorem, karbamoylovou skupinou nebo kyanoskupinou, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Specifické sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány níže v příkladech provedení. Z těchto sloučenin jsou pak zvláště zajímavé 1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina a 1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina, a farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrobit libovolným postupem, který je v organické chemii znám k syntéze analogických pyridinových derivátů. Předmětem vynálezu je způsob výroby shora zmíněných sloučenin, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

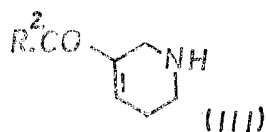
R^2 znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Zvláště vhodným zbytkem ve významu symbolu R^2 je například methoxyskupina, ethoxyskupina, benzyloxyskupina nebo chlorbenzyloxyskupina.

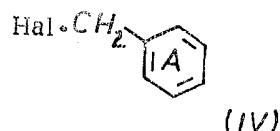
Hydrolyza je možno uskutečnit v přítomnosti vodné kyseliny nebo báze, například vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, nebo vodného roztoku silné báze, jako hydroxidu sodného nebo draselného. K této hydrolyze je možno účelně použít rozpouštědlo nebo ředidlo, například ethanol nebo kyselinu octovou, a reakci je možno provádět při teplotě například od 20 do 120 °C.

Je třeba připomenout, že nese-li benzenový kruh A kyanoskupinu, může dojít k další hydrolyze tohoto substituentu na karbamoylový zbytek, jakož i k hydrolyze esterového seskupení. Pokud benzenový kruh A nese kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, používá se obecně kratších reakčních časů a R^2 znamená s výhodou alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.

Potřebné výchozí látky obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh A má shora uvedený význam, s výjimkou 2-hydroxy-, 2-karbamoyl- a 4-hydroxyfenylové skupiny, je možno získat reakcí sloučeniny obecného vzorce III



s benzyhalogenidem obecného vzorce IV

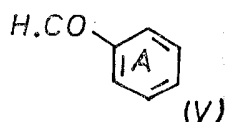


ve kterém

Hal znamená atom chloru nebo bromu, účelně v přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, octanu sodného nebo triethylaminu, v rozpouštědle, jako v methanolu či ethanolu, při teplotě 20 až 120 °C.

Sloučenina obecného vzorce III, v němž symbol R^2 je nahražen hydroxylovou skupinou, je známá a zbývající sloučeniny obecného vzorce III je možno získat z této známé sloučeniny běžným způsobem.

Výchozí látky obecného vzorce II, v němž benzenový kruh A má shora uvedený význam, s výjimkou 2-karbamoylfenylové skupiny, lze rovněž získat reduktivní alkylací sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III s aldehydem obecného vzorce V



v přítomnosti redukčního činidla, jako kyanoborohydridu sodného, účelně v rozpouštědle, jako v methanolu nebo ethanolu, při teplotě 15 až 30 °C.

Zbývající výchozí látky obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh A představuje 2-karbamoylfenylový zbytek, je možno získat běžným způsobem, například náhradou sloučeniny obecného vzorce V při shora popsané reduktivní alkylaci ftalaldehydovou kyselinou a následující obvyklou amidací výsledné sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh A znamená 2-karboxyfenylovou skupinu.

Shora definované farmaceuticky upotřebitelné soli je možno vyrobit běžným způsobem, reakcí s vhodnou kyselinou nebo bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion, resp. kation.

Jak již bylo uvedeno výše, inhibují sloučeniny obecného vzorce I shlukování krevních destiček. Tuto jejich schopnost je možno demonstrovat in vivo za použití standardních testů na laboratorních zvířatech, například za použití následujícího testu na králících.

Králíkům se z centrální ušní tepny standardním způsobem odeberou vzorky krve, které se vnesou do 3,8 % (hmotnost/objem) roztoku trinitratu citratu jako antikoagulačního činidla a pak se odstředí, nejprve při 150 g a pak při 1000 g, čímž se připraví frakce plasmatu bohaté na destičky a chudé na destičky. Tyto frakce se používají ke kalibraci zařízení pro měření optické propustnosti (transmitance), a tím k stanovení stupně shlukování krevních destiček. Zjistí se rozsah shlukování krevních destiček po přidání adenosin-5'-difosfátu (finální koncentrace 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 nebo 8,0 μmol k frakci plasmatu bohaté na krevní destičky a známá se hodnota maximální agregace jako odpověď na každou koncentraci adenosin-5'-difosfátu.

Králíkům se pak orálně podá testovaná sloučenina a v určitých intervalech po podání se odebírají vzorky tepenné krve. Připraví se frakce bohatá na krevní destičky, do ní se stejně jako výše přidá adenosin-5'-

-difosfát a měřením optické propustnosti vzorku se zjistí rozsah shlukování destiček. Zjištěná hodnota se porovná s hodnotou dosaženou u téhož králíka před podáním testované sloučeniny, čímž se získá míra inhibice shlukování krevních destiček, vyvolaného adenosin-5'-difosfátem.

Tak například 1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina vykazuje výraznou inhibici shlukování krevních destiček za 2 hodiny po orálním podání (ve formě hydrochloridu) v dávce 25 mg/kg. Obecně je možno říci, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při shora popsaném testu výraznou inhibiční schopnost po orálním podání v dávkách 100 mg/kg nebo v ještě mnohem nižších dávkách, a to bez jakýchkoli zřetelných známek toxicity při podání účinné dávky.

Sloučeniny inhibující shlukování krevních destiček, například acetylsalicylová kyselina, se používají k léčbě nebo prevenci trombózy nebo okluzivních cévních chorob. Předpokládá se, že sloučeniny podle vynálezu budou používány obdobným způsobem a pro tytéž klinické indikace.

Při použití k inhibici shlukování krevních destiček u teplokrevných živočichů, včetně lidí, je možno sloučeninu obecného vzorce I aplikovat v denní dávce v rozmezí 1 až 30 mg/kg, s výhodou v rozmezí 1 až 10 mg/kg, přičemž při použití farmaceuticky upotřebitelné soli se aplikuje ekvivalentní množství. U lidí odpovídá toto dávkování denní orální dávce zhruba od 0,07 do 2,1 g, resp. od 0,07 do 0,7 g, přičemž v případě použití farmaceuticky upotřebitelných solí se opět aplikuje ekvivalentní množství. Shora uvedenou celkovou denní dávku je možno v případě potřeby podávat v několika dílčích dávkách.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou aplikují ve formě farmaceutických prostředků.

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

a) výtěžky jsou uváděny pouze jako příklady a v žádném případě nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky,

b) odpařování se provádějí ve vakuu, kde je to možné k suchu, za použití rotační odparky a

c) teploty tání byly stanovovány v zatavených skleněných kapilárách.

Příklad 1

Roztok 0,45 g hydrochloridu methyl-1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 2 hodiny zahřívá na 95 až 100 °C, pak se ochladí a odpaří se. K odstranění zbývajících stop vody se odparek několikrát znovu odpaří s acetonem a toluenem. Vzniklý pevný materiál se rozmíchá s acetonem a pak se odfiltruje, čímž se získá

0,4 g hydrochloridu 1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny tajícího za rozkladu při 208 až 210 °C.

Příklad 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se hydrolyzou methyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochloridu získá 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina o teplotě tání 249 až 245 °C.

Příklady 3 a 4

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného methylesteru získají následující sloučeniny:

Příklad 3

hydrochlorid 1-(4-methylbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny ve výtěžku 71 %, o teplotě tání 230 až 236 °C (po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu);

Příklad 4

hydrochlorid 1-(4-brombenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny ve výtěžku 94 %, o teplotě tání 248 až 253 °C.

Příklad 5

Směs 0,5 g methyl-1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu a 5,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 1 až 2 hodiny zahřívá na 95 až 100 °C. Reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s acetonem, čímž se získá hydrochlorid 1-(2-karbamoylbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, tající po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu za rozkladu při 219 až 222 °C.

Příklad 6

Analogickým postupem jako v příkladu 1 je možno získat hydrolyzou odpovídajícího methylesteru hydrochlorid 1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky s uspokojivou mikroanalýzou.

Příklad 7

Analogickým postupem jako v příkladu 2 se náhradou hydrochloridu methyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu hydrochloridem odpovídajícího ethyl-, butyl- či benzylesteru nebo odpovídajícího amidu či N-ethylamidu, získá ve výtěžku 30 až 60 % hydrochlorid 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 240 až 245 °C.

Příklad 8

Ke směsi 2,9 g hydrochloridu methyl-1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu a 50 ml methanolu se za míchání přidá roztok 0,48 g hydroxidu sodného v 10 ml vody. Směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se její pH upraví 2 M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 7 a směs se odpaří. Zbytek se suspenduje v 50 mililitrech a suspenze se odpaří. Pevný zbytek se rozpustí v 15 ml suchého ethanolu, pevný materiál, sestávající převážně z chloridu sodného, se odloží, k ethanolickému roztoku se přidá etherický chlorovodík a směs se odpaří. Překrystalováním odparku z methanolu se získá ve výtěžku 30 % hydrochlorid 1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 217 až 222 °C (rozklad, 0,25 H₂O).

Potřebné výchozí látky je možno připravit následujícím způsobem:

K roztoku 1,63 g hydrochloridu methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu v 10 mililitrech methanolu se přidá 2,2 g triethylaminu a 1,63 g 2-chlorbenzylchloridu. Výsledný roztok se nechá 24 hodiny reagovat při teplotě 20 až 25 °C, pak se odpaří a ke zbytku se přidá 20 ml vody a tolik 10% (hmotnost/objem) roztoku uhličitanu sodného, aby vznikla směs o pH 10. Tato směs se extrahuje dvakrát vždy 20 ml etheru, spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Olejovitý odparek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá mírný nadbytek etherického chlorovodíku. Vyšrážený pevný materiál se odfiltruje a promyje se acetonem, čímž se získá 1,5 g hydrochloridu methyl-1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 171 až 175 °C.

Analogickým postupem je možno za použití vždy příslušného benzylohalogenidu obecného vzorce IV a příslušného esteru obecného vzorce III připravit:

ve výtěžku 54 % methyl-1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid tající po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu při 183 až 184 °C,

ve výtěžku 76 % ethyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid o teplotě tání 192 až 199 °C,

ve výtěžku 81 % methyl-1-(4-methylbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid tající po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 183 až 184 °C,

ve výtěžku 71 % methyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid o teplotě tání 185 až 188 °C,

ve výtěžku 60 % n-butyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid o teplotě tání 160 až 162 °C,

ve výtěžku cca 40 % benzyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid tající po překrystalování

ze směsi acetonu a ethylacetátu při 166 až 169 °C,

ve výtěžku cca 50 % 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxamid izolovaný ve formě volné báze tající po překrytlování z 2-propanolu při 145 a 150 °C, a ve výtěžku cca 40 % N-ethyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxamid-hydrochlorid o teplotě tání 224 až 228 °C.

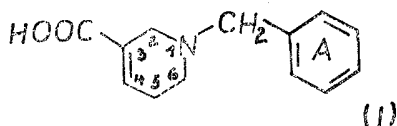
Zbývající výchozí materiál je možno získat následovně:

K roztoku 3,1 g hydrochloridu methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu ve 30 ml methanolu se přidá 1,34 g 4-hydroxybenzaldehydu a 0,7 g natriumkyanborohydridu. Výsledná směs se 3 dny míchá při teplotě 25 °C, pak se odpaří, ke zbytku se přidá 30 ml vo-

dy, směs se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1, extrahuje se dvakrát vždy 20 ml etheru a extrakty se odloží. Vodná fáze se 10% (hmotnost/objem) roztokem uhličitanu sodného zalkalizuje na pH 9 a extrahuje se dvakrát vždy 30 ml etheru. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá mírný nadbytek etherického chlorovodíku. Od-fidrováním vysráženého pevného produktu se získá 2,05 g hydrochloridu methyl-1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu. Překrytlováním části tohoto materiálu z methanolu a acetonu se získá čistý produkt o teplotě tání 212 až 214 °C (rozklad).

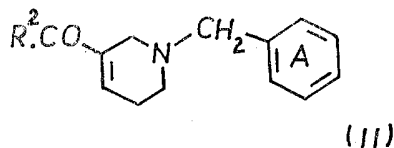
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

benzenový kruh A nese jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a hydroxyskupinu, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R² znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

načež se popřípadě získaná karboxylová kyselina obecného vzorce I reakcí s báží poskytující farmaceuticky upotřebitelný kation převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s báží, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion na svoji far-

maceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce II, ve kterém R² znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-butyloxyskupinu nebo chlorbenzyloxyskupinu a benzenový kruh A má význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí působením vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, při teplotě 20 až 120 °C.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí působením vodné silné báze, jako hydroxidu sodného nebo draselného, při teplotě 20 až 120 °C.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém benzenový kruh A nese jako substituent karbamoylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh A nese jako substituent kyanoskupinu, a R² má shora uvedený význam, hydrolyzuje vodnou minerální kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, při teplotě 20 až 120 °C.

6. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém benzenový kruh A nese jako substituent kyanoskupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R² znamená alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a benzenový kruh A má shora uvedený význam, hydrolyzuje vodnou anorganickou báží, jako hydroxidem sodným nebo draselným, při teplotě 20 až 30 °C.

7. Způsob podle bodu 1, 2, 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije sloučenina obecného vzorce II, ve kterém benzenový kruh A je substituován chlorem ve poloze 2, atomy chloru v polohách 3 a 4 nebo kyanoskupinou v poloze 2, a R² má shora uvedený význam.