



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**215044**  
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 20 02 80  
(21) [PV 1184-80]

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

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

(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 derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny

1

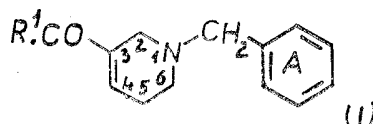
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, které in vivo inhibují shlukování krevních destiček a lze je proto použít k léčbě nebo prevenci trombózy nebo okluzivních cévních chorob.

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-3-karboxylové kyseliny jsou chemickými meziprodukty [viz DOS č. 2 221 770 a Annalen, 1972 764, 21 až 27]. Nyní bylo zjištěno, že určité nové deriváty 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 2170 (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 derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, obecného vzorce I



ve kterém

R<sup>1</sup> znamená hydroxylovou skupinu, 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 alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a 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 a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Jako příklady konkrétních zbytků ve významu symbolu R<sup>1</sup> je možno uvést:

pro alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy

uhlíku methylaminoskupinu nebo ethylaminoskupinu,

pro dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu,

pro alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, butoxy skupinu nebo amyloxy skupinu a

pro substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku ethoxy-, propoxy-, butoxy- nebo amyloxy skupinu nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující methoxy skupinu, ethoxy skupinu, dimethylaminoskupinu a diethylaminoskupinu.

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 methylovou, 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, 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 citrónovou.

Mimoto mohou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená hydroxylovou skupinu, tvořit adiční soli s bázemi. Vhodnými adičními solemi takovýchto 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 kation, například s triethanolaminem.

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

- (i)  $R^1$  znamená hydroxylovou skupinu,
- (ii)  $R^1$  znamená aminoskupinu,
- (iii)  $R^1$  znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methoxy skupinu, e-

thoxy skupinu nebo butoxy skupinu,

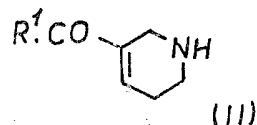
(iv) benzenový kruh A nese jeden nebo dva halogenové substituenty a

(v) benzenový kruh A nese kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, spolu s příslušnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi těchto látek.

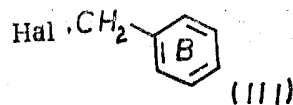
Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená hydroxy skupinu, aminoskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a benzenový kruh A je substituován v poloze 2 chlorem, karbamoylovou skupinou nebo kyanoskupinou, a jejich farmaceuticky upotřebitelné 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 jejich methylestery, jakož i farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrobit libovolným obecným 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 sloučenina obecného vzorce II



ve kterém  $R^1$  má shora uvedený význam, nechá reagovat s benzylhalogenidem obecného vzorce III



ve kterém

Hal znamená atom halogenu, například chloru, bromu nebo jodu a benzenový kruh B má stejný význam jako benzenový kruh A, s výjimkou 2-karbamoylfenylového zbytku.

Tuto reakci je možno účelně provádět v přítomnosti báze, například uhličitanu nebo octanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného nebo octanu sodného, s výhodou ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v methanolu či ethanolu, při teplotě pohybující se například od 20 do 120 °C.

Sloučenina obecného vzorce II, v němž  $R^1$  znamená hydroxylovou skupinu, je známá a zbývající výchozí látky obecného vzorce II je možno získat z této známé sloučeniny běžným způsobem.

Má-li se získat sloučenina obecného vzor-

ce I, ve kterém je benzenový kruh A substituován v poloze 2 karbamoylovou skupinou, podrobí se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A nese v poloze 2 kyanoskupinu, hydrolýze.

Tuto hydrolýzu je možno uskutečnit za použití obvyklých podmínek přípravy amidů z nitrilů. Tak je možno hydrolýzu 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 hydrolýze 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.

Obecně se dává přednost krátké reakční době, aby se omezila na minimum další hydrolýza vzniklé amidické vazby.

K přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  představuje jiný zbytek než hydroxylovou skupinu, se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž  $R^1$  znamená hydroxylovou skupinu, nebo její reaktivní derivát, například odpovídající chlorid, bromid či anhydrid kyseliny, nechá za známých esterifikačních nebo amidačních podmínek a postupů reagovat s příslušnou sloučeninou obecného vzorce



kde  $R^2$  má stejný význam jako  $R^1$ , s výjimkou hydroxyskupiny.

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 trinitrium-citrátu 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 cuhdé 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  $\mu$ mol k frakci plasmatu bohaté na krevní destičky a zaznamenaná se hodnota maximální agrese jako odpověď na každou koncentraci adenosin-5'-difosfátu.

Králíkům se pak orálně podá testovaná sloučenina a v určitých intervalech po po-

dání se odebírají vzorky tepelné krve. Připraví se frakce bohatá na krevní destičky, do ní se stejně jako výše adenosin-5'-difosfát a měřením optické propustnosti vzorku se zjistí rozsah shlukování destiček. Zjištěná hodnota se porovná s hodnotou dosaženou u téhož králíka před přidáním 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 profylaxi 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. 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 provádí ve vakuu, kde je to možné k suchu, za použití rotační odparky a

c) teploty tání byly stanoveny v zatavených skleněných kapilárách.

#### Příklad 1

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. Vysrážený 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.

#### Příklady 2 až 5

Analogickým postupem jako v příkladu 1 je možno za použití vždy příslušného benzylhalogenidu obecného vzorce III a příslušného esteru obecného vzorce II jako výchozích látek získat následující sloučeniny:

#### Příklad 2

hydrochlorid methyl-1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 183 až 184 °C, ve výtěžku 54 % (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu);

#### Příklad 3

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

#### Příklad 4

hydrochlorid methyl-1-(4-methylbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 183 až 184 °C, ve výtěžku 81 % (po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu);

| příklad<br>číslo | R <sup>1</sup>                                                                   | výtěžek<br>(%) | teplota tání<br>(°C) | krystalizační<br>rozpuštědlo  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|-------------------------------|
| 7                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O                                  | 86             | 166 až 169           | dimethylketon/<br>ethylacetát |
| 8                | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O | 21             | 208 až 211*)         | isopropanol                   |
| 9                | H <sub>2</sub> N                                                                 | 18             | 145 až 150*)         |                               |
| 10               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH                                                 | 61             | 224 až 228           |                               |
| 11               | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N                                  | 72             | 200 až 202           | ethanol/dimethylketon         |

#### Legenda:

\*) dihydrochlorid . 1 3/4 H<sub>2</sub>O,

\*) volná báze . 1/4 H<sub>2</sub>O.

#### Příklad 12

Směs 4,0 g hydrochloridu 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, 8,2 g triethylaminu a 4,0 g 2-kyanbenzylbromidu se ve 20 ml methanolu 3 hodiny zahřívá na 95 až 100 °C. Reakční směs se odpaří k suchu a ke zbytku se přidá nadbytek vodného roztoku uhličitanu sodného. Směs se znovu odpaří k suchu a odparek se okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 až 3. Směs se odpaří k suchu, odparek se suspenduje ve 30 ml toluenu a suspenze se odpaří k suchu. Pevný zbytek se rozpustí v 10 ml su-

#### Příklad 5

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

#### Příklad 6

Směs 2,0 g hydrochloridu 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny a 15 ml thionylchloridu se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nadbytek thionylchloridu odpaří a odparek se smísí s toluenem. Směs se odpaří, k ochlazenému pevnému zbytku se přidá 30 ml n-butylalkoholu a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C, během kteréžto doby se všechn pevný materiál rozpustí. Vzniklý roztok se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nadbytek n-butylalkoholu odpaří. Po překrystalování odparku ze směsi acetonu a etheru se získá 1,2 g hydrochloridu n-butyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 160 až 162 °C.

#### Příklady 7 až 11

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se za použití vždy příslušného alkoholu nebo aminu získají následující estery nebo karboxamidy obecného vzorce I, v němž kruh A představuje 3,4-dichlorfenylovou skupinu, ve formě hydrochloridů (pokud není uvedeno jinak):

chého ethanolu a nerozpustný materiál (převážně chlorid sodný) se odloží. Roztok se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá pevný hydrochlorid 1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 206 až 212 °C.

#### Příklad 13

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 pře-

krystalování ze směsi ethanolu a acetonu za rozkladu při 219 až 222 °C.

#### Příklad 14

Za použití analogického postupu jako v

| sloučenina<br>číslo | R <sup>1</sup> | kruh A           | teplota tání<br>(°C)    | krystalizační<br>rozpouštědlo |
|---------------------|----------------|------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 1                   | OH             | 2-chlorfenyl     | 208 až 210<br>{rozklad} | —                             |
| 2                   | OH             | 3,4-dichlorfenyl | 240 až 245              | —                             |
| 3                   | OH             | 4-methylfenyl    | 230 až 236              | ethanol/aceton                |
| 4                   | OH             | 4-bromfenyl      | 248 až 253              | —                             |

#### Příklad 15

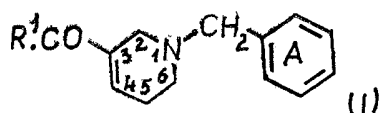
Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití 4-brombenzylchloridu jako vý-

příkladu 12 je možno z příslušných sloučenin obecného vzorce II a halogenidů obecného vzorce III (Hal = Cl nebo Br) získat ve výtěžku 15 až 30 % následující sloučeniny obecného vzorce I (ve formě hydrochloridů):

chozí látky získá ve výtěžku 55 % methyl-1-(4-brombenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylát-hydrochlorid o teplotě tání 200 až 205 °C.

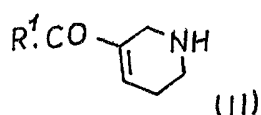
#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, obecného vzorce I



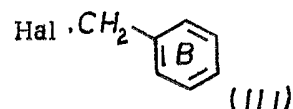
ve kterém

R<sup>1</sup> znamená hydroxyskupinu, 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 alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou zbytkem vybraným ze skupiny zahrnující alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, a 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 a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R<sup>1</sup> má shora uvedený význam, nechá reagovat s benzyhalogenidem obecného vzorce III



ve kterém

benzenový kruh B má stejný význam jako benzenový kruh A, s výjimkou 2-karbamoylfenylového zbytku a

Hal představuje atom halogenu, načež se popřípadě k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém benzenový kruh A je substituován v poloze 2 karbamoylovou skupinou, odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A je substituován v poloze 2 kyanoskupinou, podrobí hydrolýze, načež se popřípadě, k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R<sup>1</sup> představuje jiný zbytek než hydroxylovou skupinu, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R<sup>1</sup> znamená hydroxylovou skupinu, nebo její reaktivní derivát, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde

R<sup>2</sup> má význam jako R<sup>1</sup>, s výjimkou hydroxylové skupiny, za použití esterifikačního nebo amidačního postupu, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém

R<sup>1</sup> znamená hydroxylovou skupinu, se popřípadě 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 farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce III, v němž B má shora uvedený význam a Hal znamená chlor nebo brom, a reakce se provádí při teplotě 20 až 120 °C.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti báze, jako uhličitanu nebo octanu alkalického kovu, nebo triethylaminu.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A je substituován v poloze 2

karbamoylovou skupinou, vyznačující se tím, že se hydrolýza odpovídajícího 2-kyanderivátu provádí v přítomnosti vodné minerální kyseliny nebo vodného roztoku silné báze, při teplotě 20 až 120 °C.

5. Způsob podle bodů 1, 2, 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecných vzorců II a III, v nichž benzenový kruh B je substituován v poloze 2 chlorem, v polohách 3 a 4, atomy chloru nebo v poloze 2 kyanoskupinou a R<sup>1</sup> představuje hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.