



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196283
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 235/32

[22] Přihlášeno 15 08 75
[21] (PV 7240-78)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 28 08 74
(P 24 41 202.0)
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)

[73]
Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESellschaft, FRANKFURT/M. (NSR)

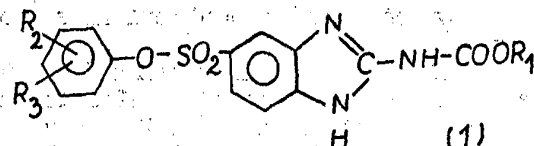
(54) Způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny, které jsou použitelné jako anthelminticky účinné látky.

2-alkoxykarbonylaminobenzimidazolyl-deriváty s alkylovými, acylovými, fenoxylóvými zbytky a fenylthioskupinami v poloze 5(6) jsou již jako anthelmintika známy [P. Actor a další, Nature 215, 321 (1967), DOS 2 029 637, DOS 2 164 690, DOS 2 363 348].

Předmětem vynálezu jsou anthelminticky účinné fenylestery 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazolyl-5(6)-sulfonové kyseliny 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, al-

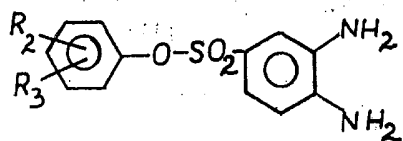
2

koxycarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo kyanoskupinu.

Jako alkylové zbytky v substituentech R₁, 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. Jako alkoxykarbonylové skupiny v substituentech R₂ a R₃ přicházejí v úvahu: methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina nebo butoxykarbonylová skupina.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce 1, v němž R₁ znamená methyl, R₂ znamená vodík a R₃ znamená vodík, chlor, brom, trifluormethyl, methyl, ethyl, methoxykupinu nebo ethoxykupinu, přičemž R₃ je se zvláštní výhodou v poloze 3 fenylového kruhu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylaminobenzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny vzorce 1, v němž R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, který spočívá v tom, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2

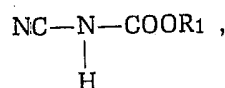


(2)

v němž

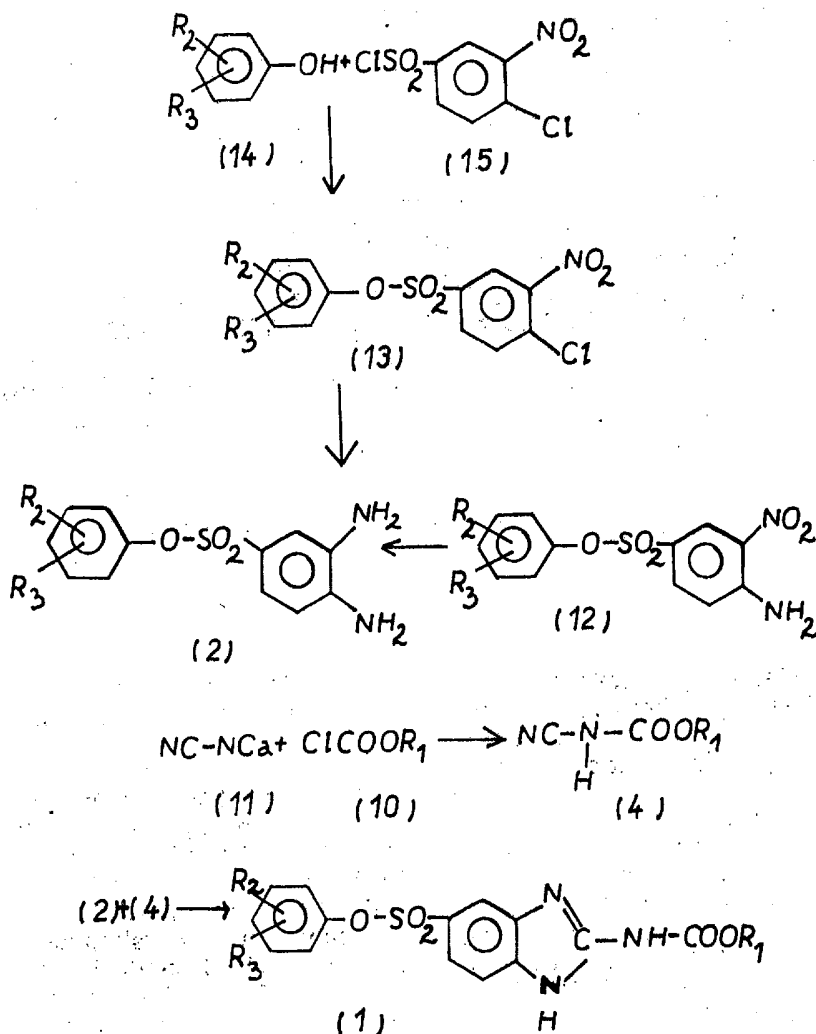
R₂ a R₃ mají shora uvedený význam,

kondenzuje s kyanamidkarboxylátem obecného vzorce 4



(4)

v němž

R₁ má stejný význam jako ve vzorci 1, v rozmezí pH od 1 do 6, výhodně od 2 do 5. Průběh reakcí lze znázornit následujícími reakčními schémata:

Za účelem provádění reakce podle vynálezu se přidá nejprve ester kyseliny chlormravenčí vzorce 10, k vodné suspenzi kyanamidu ve formě soli, výhodně ve formě vápenaté soli vzorce 11, přičemž se reakční teplota chlazením udržuje mezi 40 až 60 °C.

Po odfiltrování vyloučených tmavých vedlejších produktů se získá ve filtrátu kyanamidkarboxylát vzorce 4.

Takto získaný kyanamidkarboxylát vzorce 4 se smísí s o-fenylendiaminem vzorce 2 a směs se přidáním minerální kyseliny, například koncentrované kyseliny chlorovodíkové, upraví na pH mezi 1 až 6, výhodně mezi 2 až 4. Za účelem reakce se udržuje reakční směs účelně mezi 30 a 100 °C, a to

podle reaktivity derivátu o-fenylendiaminu mezi 30 minutami a 10 hodinami. Po ochlazení reakční směsi se vyloučený reakční produkt vzorce 1 izoluje odfiltrováním a promytím.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2 se může používat buď ve formě volného aminu, nebo ve formě své adiční soli s vhodnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina šťavelová nebo pod.

Jako estery kyseliny chlormravenčí vzorce 10 přicházejí v úvahu například:

methylester kyseliny chlormravenčí,

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

Jako deriváty o-fenylendiaminu vzorce 2
přicházejí v úvahu například:

fenylester 3,4-diaminobenzensulfonové
kyseliny,
4-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
3-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
2-chlorfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
2,5-dichlorfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
3,5-dichlorfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
4-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
3-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
2-bromfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
4-methylfenylester 3,4-diaminobenzensul-
fonové kyseliny,
3-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
2-methylfenylester 3,4-diaminobenzensulfo-
nové kyseliny,
4-terc.butylfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
2,4-dimethylfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
2-chlor-4-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
2-chlor-6-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
3-chlor-4-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
3-chlor-6-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
3-chlor-4-karbethoxyfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
4-chlor-2-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
4-chlor-3-methylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
4-chlor-3,5-dimethylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
3,5-bistrifluormethylfenylester 3,4-diamino-
benzensulfonové kyseliny,
4-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
3-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
2-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
4-propoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,
4-isopropylfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny,

4-butoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny a
4-isobutoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-
sulfonové kyseliny.

Tímto způsobem se získají následující slou-
čeniny:

fenylester 2-methoxykarbonylamino-5-
benzimidazolsulfonové kyseliny,
4-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
3-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2,5-dichlorfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
3,5-dichlorfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
4-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
3-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-
5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
4-methylfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
3-methylfenylester 2-methoxykarbonylami-
no-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2-methylfenylester 2-methoxykarbonylami-
no-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
4-terc.butylfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2,4-dimethylfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
2-chlor-4-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
2-chlor-6-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
3-chlor-4-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
3-chlor-6-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
3-chlor-4-karbethoxyfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
4-chlor-2-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
4-chlor-3-methylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
4-chlor-3,5-dimethylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
3,5-bistrifluormethylfenylester 2-methoxy-
karbonylamino-5-benzimidazolsulfonové
kyseliny,
4-methoxyfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
3-methoxyfenylester 2-methoxykarbonyl-
amino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,

2-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-propoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-isopropoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-butoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 4-isobutoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-ethoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-propoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-isopropoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-isobutoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny,
 fenylester 2-butoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny a
 fenylester 2-terc.butoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny.

Derivát o-fenylendiaminu vzorce 2, který slouží jako výchozí látka pro reakci podle vynálezu, se získává 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 niklu a rozpouštědla jako methanolu nebo dimethylformamidu při teplotách mezi 20 a 60 °C nebo působením redukčních činidel, jako dithionitánu sodného.

Aminonitroderiváty vzorce 12 se získávají reakcí odpovídajících chlornitroderivátů vzorce 13, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, s amoniakem ve vhodném rozpouštědle, jako je dioxan nebo methanol při zvýšené teplotě a zvýšeném tlaku. Chlornitroderiváty vzorce 13 se získávají tím, že se uvádí v reakci chlorid kyseliny 3-nitro-4-chlorbenzensulfonové vzorce 15 s fenolem vzorce 14, v němž R₂ a R₃ mají stejný význam jako ve vzorci 1, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze, jako je triethylamin.

Fenylestery 2-alkoxykarbonylamino-5-benzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny podle vynálezu jsou cennými chemoterapeutiky a jsou vhodné k potírání parazitních chorob u lidí a zvířat, jako helminthů a motolice jaterní.

Účinné látky podle vynálezu jsou zvlášť účinné proti velkému počtu helminthů, jako je například vlasovka (*Haemonchus*), vlasovka (*Trichostrongylus*), vlasovka (*Ostertagia*), háďe (*Strongyloides*), vlasovka (*Cooperia*), zubovka (*Chabertia*), zubovka (*Oesophagostomum*), vlasovka (*Hyostrongylus*), měchovec (*Ancylostoma*), škrkavka (*Ascaris*) a roup (*Heterakis*). Zvláště výrazná je účinnost sloučenin podle vynálezu proti háďeti napadajícím žaludeční a střevní trakt, a to především přežvýkavců. Napadení zvířat těmito parazity vede k velkým hospodářským škodám, v důsledku čehož

nacházejí sloučeniny podle vynálezu 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, uhličitán 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 jako antioxidačně účinné látky nebo/a za použití povrchově aktivních látek, jako jsou estery sorbitanu s mastnými kyselinami. Vede toho přicházejí v úvahu vodné suspenze, které se připravují za použití ethoxylovaných esterů sorbitanu s mastnými kyselinami, popřípadě za přídavku zahušťovadel, jako je epoxethylenglykol 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 byly prováděny chemoterapeutické pokusy na jehňatech o 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 čistěny. 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 až 210 (1951)] určován počet vajíček na 1 g výkalu. Bezprostředně potom bylo provedeno ošetření ovci (obecně 4 až 8 na 1 účinnou látku, nejméně však 2 zvířata). Zvířatům byly aplikovány dávky sloučenin podle vynálezu ve formě suspenze, a to vždy v 10 ml 1% suspenze tylozy. 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 výtečně účinné nejen při orální aplikaci, nýbrž jsou účinné také při parenterální aplikaci v dávkách až do 2 mg/kg. Tím zdaleka převyšují srovnatelné deriváty benzimidazolu, zejmé-

na 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 roztoku 42 g kyanidu ve 210 ml vody se přidá 90 g methylesteru kyseliny chlor-mravenčí a 218 g 33% hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 30 až 35 °C. Potom se přidá roztok 213 g fenylesteru 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny v 1 litru isopropylalkoholu a potom se teplota zvýší až na 80 °C. Po přidání 200 ml ledové kyseliny octové se udržuje reakční směs ještě 3 až 4 hodiny na teplotě 90 °C. Reakční směs se nechá vychladnout a poté se ponechá přes noc v chladničce. Vyloučený fenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny se odfiltruje a promyje se isopropylalkoholem a vodou. Za účelem čištění se surový produkt rozpustí v dioxanu, roztok se zfiltruje za použití aktivního uhlí a k filtrátu se přidá voda. Výtěžek 80 g produktu o teplotě rozkladu 242 °C.

Fenylester kyseliny 3,4-diaminobenzen-sulfonové se připravuje tím, že se hydrogenuje 27 g fenylesteru kyseliny 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové v 300 ml methylglykolu za přítomnosti Raneyova niklu při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a po zahuštění filtrátu se získá fenylester 3,4-diamino-benzen-sulfonové kyseliny ve formě surového produktu. Tímto produktem je 25 g tmavého oleje, který se může přímo používat k cyklizaci.

Za účelem přípravy fenylesteru 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny se 54 g fenylesteru 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny udržuje v 500 ml dioxanu při přetlaku 0,5 MPa plynného amoniaku po dobu 5 hodin při teplotě 50 °C a potom se rozpouští dle odstranění ve vakuu. Ke zbytku se přidá 200 ml směsi stejných dílů methanolu a vody, přičemž po krátké době vznikne pevná sraženina, která se odfiltruje.

Po několikanásobném překrystalování z methanolu a potom z benzenu se získá 28 g fenylesteru 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny o teplotě tání 104 °C.

Fenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny se získá tím, že se 51 g chloridu 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny smísí s 18,8 g fenolu ve 120 ml acetonu a za chlazení se při vnitřní teplotě nepřesahující 10 °C přikape 28 ml triethylaminu. Směs se míchá ještě několik hodin při teplotě místnosti a potom se přidá voda, přičemž se vyloučí olej, který se zpracuje za použití etheru.

Po překrystalování z methanolu se vyloučí 54 g fenylesteru 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny o teplotě tání 71 °C.

Analogickým způsobem se za použití příslušně modifikovaných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

2.

přes 3-chlorfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 68 °C) a 3-chlorfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 138 °C) a 3-chlorfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 84 °C); se získá 3-chlorfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 234 °C) (rozklad);

3.

přes 3-bromfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 72 °C) a 3-bromfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 141 °C) a 3-bromfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 94 °C); se získá 3-bromfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 242 °C) (rozklad);

4.

přes 3-methylfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 60 °C) a 3-methylfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 138 °C) a 3-methylfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 84 °C); se získá 3-methylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazol-sulfonové kyseliny (t. tání 234 °C) (rozklad);

5.

přes 3-methoxyfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (olej) a 3-methoxyfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 116 °C) a 3-methoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (olej); se získá 3-methoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 227 °C) (rozklad);

6.

přes 3-ethoxyfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (olej) a 3-ethoxyfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 86 °C) a 3-ethoxyfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (olej); se získá 3-ethoxyfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 212 °C) (rozklad);

7.

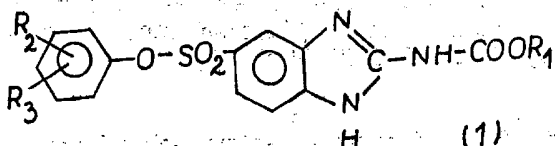
přes 3-trifluormethylfenylester 3-nitro-4-chlorbenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 65 °C) a 3-trifluormethylfenylester 3-nitro-4-aminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 132 °C) a 3-trifluormethylfenylester 3,4-diaminobenzen-sulfonové kyseliny (t. tání 94 °C); se získá 3-trifluormethylfenylester 2-methoxykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 234 °C) (rozklad);

3-trifluormethylfenylester 3,4-diaminobenzensulfonové kyseliny
se získá 3-trifluormethylfenylester 2-metho-

xykarbonylamino-5-benzimidazolsulfonové kyseliny (t. tání 250 °C) (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

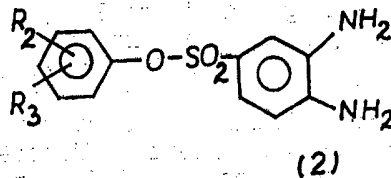
Způsob výroby fenylesterů 2-alkoxykarbonylamino-5-benzimidazol-5(6)-ylsulfonové kyseliny obecného vzorce 1



v němž

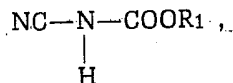
R₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ a R₃ znamenají nezávisle na sobě vodík, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo kyanoskupinu, vyznačující se tím, že se derivát o-fenylendiaminu obecného vzorce 2



v němž

R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, kondenzuje s kyanamidkarboxylátem obecného vzorce 4



v němž

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