

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

Egz. SŁUŻBOWY

143 973

**Patent dodatkowy
do patentu —**

Zgłoszono: 83 01 31 /P.253589/

**Pierwszeństwo: 82 12 22
Stany Zjednoczone Ameryki**

Zgłoszenie ogłoszono: 86 02 11

Opis patentowy opublikowano: 88 08 31

**Int. Cl.⁴ C07D 473/16
C07D 473/18**

**Twórcy wynalazku: Julien Pierre Henri Verheyden,
John Charles Martin**

**Uprawniony z patentu: Syntex /U.S.A./ Inc.,
Palo Alto /Stany Zjednoczone Ameryki/**

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH 9- /1,3- DWUACYLOKSY-2-PROPOKSYMETYLO/-PURYN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 9-/1,3-dwuacyloksy-2-propoksymetylo/-puryn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy o wzorze $-C(O/R^3)$, w którym R^3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1-19 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1-8 atomach węgla, grupę alkoksyalkilową o 2-9 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 2-19 atomach węgla, rodnik fenylowy, rodnik 1-adamantylowy, grupę 2-karboksyetylową lub grupę karboksymetylową.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami, zwłaszcza soli farmakologicznie dopuszczalnych, a także soli z metalami alkalicznymi.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwwirusowe i osadzone na odpowiednich, nietoksycznych nośnikach stanowią cenne środki do zwalczania zakażeń wirusowych.

Zakażenia wirusowe są szeroko rozpowszechnione i mają wiele różnych objawów. Niektóre zakażenia wirusowe są łatwo zwalczane przez mechanizm samoobrony organizmu, ale gdy mechanizm ten jest osłabiony, wówczas zakażenia takie mogą powodować trwałe szkody, np. ślepotę lub nawet śmierć. Jedną z rodzin wirusów mogących powodować poważne zakażenia, jest grupa wirusów opryszczki.

Znane leki, stosowane do zwalczania zakażeń wirusowych, są w wielu przypadkach nieskuteczne, albo są skuteczne tylko wtedy, gdy podaje się je w dużych ilościach i/albo w sposób ciągły, co powoduje poważne objawy uboczne i/albo zatrucia. Środki zawierające nowe związki, wytwarzane sposobem według wynalazku, nie mają tych wad, gdyż są skuteczne już przy małych dawkach, co zmniejsza niebezpieczeństwo występowania objawów ubocznych i zatruc.

Z opisu patentowego St.Zjedn.Am. nr 4 199 574 znane są związki o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom siarki lub tlenu, R^1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową, azydo, tio, alkilotio, aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową, R^2 oznacza

atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową, acyloaminową, aminową lub azydo, R^3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik cykloalkilowy, hydroksyalkilowy, benzyloksyalkilowy albo fenylowy, R^4 oznacza atom wodoru, rodnik hydroksyalkilowy lub alkilowy, R^5 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, aminową, alkilową, hydroksyalkilową, benzyloksylową, benzoiloksylową, benzoiloksymetylową, sulfamoioksylową, fosforanową, karboksypropionamidoalkylową, grupę acyloksylową o łańcuchu prostym lub cykliczną, zawierającą 1-8 atomów węgla, np. grupę acetoksylową lub podstawioną grupę karbamoiłową o wzorze $-NHCO-Z$, w którym Z oznacza rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, ewentualnie podstawiony jedną lub większą liczbą grup sulfonowych, aminowych lub karbamoiłowych albo atomów chlorowca, a R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, przy czym gdy X oznacza atom tlenu, R^2 , R^3 , R^4 i R^6 oznaczają atomy wodoru, a R^5 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, wówczas R^1 nie oznacza grupy aminowej lub metyloaminowej. Z podanego wyżej opisu patentowego znane są również sole związków o wzorze 2. Związki te oraz ich sole są opisane jako mające właściwości przeciwwirusowe. Patrz również Tetrahedron Letters, 21, 327-330 /1980/ oraz opisy patentowe St.Zjedn.Am. nr nr 4 294 831 i 4 347 360.

Związki o wzorze 1 różnią się swą budową od znanych związków o wzorze 2. W niżej podanym opisie i w zastrzeżeniach, o ile nie podano inaczej, określenie "rodnik alkilowy" oznacza jednowartościowy podstawnik w postaci rodnika o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającego tylko atomy węgla i wodoru, bez wiązań nienasyconych i o 1-19 atomach węgla. Przykładami takich rodników alkilowych są rodniki takie jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, II-rzęd.butylowy, III-rzęd.butylowy, n-pentylowy, n-heksylowy i izoheksylowy, 2-metylo-2-propylowy, n-oktylowy, n-decylowy, n-tetradecylowy i n-nonadecylowy. Określenie "rodnik alkenylowy" oznacza jednowartościowy podstawnik w postaci rodnika o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającego tylko atomy węgla i wodoru oraz mającego co najmniej jedno podwójne wiązanie i zawierającego 2-19 atomów węgla. Przykładami takich rodników są rodniki takie jak propenylowy, pentenylowy, heptenylowy, dodecenyłowy, dodekadienylowy, pentadecenylowy i pentadekadienylowy. Określenie "rodnik 1-adamantylowy" oznacza rodnik o budowie pierścieniowej przedstawionej wzorem 3.

Określenie "grupa alkoksyalkilowa" oznacza grupy o wzorze alkil-O-alkilen, w którym rodnik alkilowy ma wyżej podane znaczenie, a rodnik alkilenowy jest dwuwartościowym rodnikiem alkilowym. Przykładami grup alkoksyalkilowych są grupy takie jak metoksymetylowa, izopropoksymetylowa, n-oktanyloksymetylowa i etoksypropylowa. Określenie "grupa 2-karboksyetylowa" oznacza grupę o wzorze $HOOCCH_2CH_2-$.

Określenie "farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami" oznacza takie sole, które mają biologiczne działanie i właściwości wolnego związku i które nie są niepożądane ze względów biologicznych lub innych. Kwasami odpowiednimi do wytwarzania takich soli są kwasy nieorganiczne, np. takie jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy i fosforowy, a także kwasy organiczne, np. kwas trójfluorooctowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy i p-toluenosulfonowy. Określenie "farmakologicznie dopuszczalne sole z metalami alkalicznymi" oznacza metaliczne sole wolnej grupy karboksylowej, znajdującej się w grupie karboksyetylowej lub karboksymetylowej. Przykładami metali alkalicznych są tu sód i potas.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci tautomerów hydroksylowych, ale dla uproszczenia przyjmuje się, że grupa keto oznacza obie postacie tautomeryczne.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają grupy o wzorze $-C(O)/R^3$, przy czym korzystnie R^3 oznacza rodnik alkilowy o 1-5 atomach węgla, a zwłaszcza rodnik metylowy lub etylowy.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole przejawiają silne działanie przeciwwirusowe przy podawaniu ich zwierzętom ciepłokrwistym i zimnokrwistym, zwłaszcza ssakom, ptakom i rybam, a w szczególności ludziom. Na przykład, związki wytwarzane sposobem

według wynalazku wykazują bardzo silne działanie przeciwko wirusom opryszczki Herpes Simplex I i II oraz wirusom pokrewnym, takim jak wirusy atakujące komórki żerne, wirus Epstein-Barr, wirus Zoster ospy wietrznej oraz wirusy powodujące zapalenia wątroby. Szczególnie cenne właściwości przeciwwirusowe wykazują związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy o wzorze $-C/O/R^3$, w którym R^3 oznacza rodnik etylowy. Związki te stanowią dwuistry kwasu propionowego i są rozpuszczalne w wodzie lepiej niż można tego oczekiwać na podstawie rozpuszczalności ich najbliższych homologów. Dzięki temu są one łatwe do podawania, zwłaszcza do podawania pozajelitowego, a poza tym są one łatwiej przyswajalne.

Środki lecznicze, zarówno weterynaryjne jak i dla medycyny ludzkiej, zawierające związki o wzorze 1 i przeznaczonej do zwalczania wirusów, wytwarza się znanymi sposobami, przy użyciu znanych rozcieńczalników lub nośników. Zestawienie takich sposobów i stosowanych dodatków zawiera publikacja E.W.Martin'a w Remington's Pharmaceutical Sciences /Mark Publ.Co., wydanie 15, 1975/. Przy wytwarzaniu środków leczniczych zawierających związki o wzorze 1 można też stosować lipozomy i postępować znanymi metodami, np. opisanymi przez Szoka, F.Jr. i współpracowników w Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 467-508 /1980/, S.E.Schullery i współpracowników w Biochemistry 19, 3919-3923 /1980/ oraz przez G.Gregoriadin'a i współpracowników w Liposomes in Biological Systems, wyd. John Wiley and Sons /1980/.

Środki zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać pozajelitowo, np. doustnie, podskórnie, dostrzewnowo i domięśniowo, a także doustnie, miejscowo, doodbytniczo i donosowo.

Doustnie lub pozajelitowo podaje się te środki w dawkach od około 0,1 do 300 mg, korzystnie 1,0-30 mg na 1 kg ciała ssaka, w przeliczeniu na związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady. Przy podawaniu ludziom stosuje się 1-5 dawek dziennie, stosując dawki 1-500 mg. Do podawania doustnego stosuje się środki w postaci proszków lub granulatu, z dodatkiem rozcieńczalników i/albo substancji powierzchniowo czynnych, np. w postaci ekstraktów, mieszanin z wodą lub syropów. Można też stosować środki w postaci stałej lub w roztworach albo zawiesinach w rozcieńczalnikach innych niż woda, ewentualnie z dodatkiem substancji ułatwiających wytwarzanie zawiesin. Środki te można też stosować w postaci tabletek lub aerozolu. Korzystnie stosuje się tabletki lub granulaty, ewentualnie mające powłoki. Zawartość związków o wzorze 1 w tych środkach wynosi od 0,1 do 90% wagowych, a nawet do 99,9% wagowych. Korzystnie zawartość ta wynosi 10-95% wagowych.

Do podawania pozajelitowego stosuje się preparaty w postaci kropeł, np. przy zakażeniu oczu, przy czym preparaty takie stanowią roztwory wodne o zawartości związków o wzorze 1 wynoszącej około 0,1-10%, korzystnie 0,1-7% wagowych. Roztwory te mogą zawierać przeciwutleniacze, substancje buforujące i inne dodatki.

Przy zakażeniach oczu i innych tkanek zewnętrznych, np. ust lub skóry, środki te można stosować miejscowo w postaci maści, kremu, aerozolu, lub proszku, korzystnie w postaci maści lub kremu. Środki w postaci maści mogą zawierać związki o wzorze 1 i rozpuszczalną w wodzie podstawę maści, zaś w środkach w postaci kremów jako podstawę stosuje się np. olej w wodzie. Zawartość związków o wzorze 1 w takich preparatach wynosi około 0,1-10%, korzystnie 0,1-7%, a zwłaszcza około 3,0% wagowo/objętościowych. Związki o wzorze 1 można też stosować metodą opóźnionego wyzwiania, znaną z opisu patentowego St.Zjedn.Am. nr 4 217 898.

Przy podawaniu w postaci aerozolu substancja czynna znajduje się w preparacie korzystnie silnie rozdrobniona w substancji czynnej powierzchniowo i w nośniku napędzającym. Stężenie czynnej substancji wynosi 0,01-20%, korzystnie 0,04-1,0% w stosunku wagowym. Substancje powierzchniowo-czynne stosowane w takich środkach powinny być oczywiście nietoksyczne i korzystnie rozpuszczalne w nośniku. Przykładami takich substancji są estry lub niepełne estry kwasów tłuszczowych o 6-22 atomach węgla, takich jak kwas kapronowy, heptanokarboksylowy, laurynowy, palmitynowy, stearynowy, linolowy, linolenowy, oleostearynowy i olejowy, z alifatycznymi alkoholami wielowodorotlenowymi albo i ich cyklicznymi bezwod-

nikami, np. takimi jak glikol etylenowy, gliceryna, erytryt, arabit, mannit, sorbit, bezwodniki heksytowe pochodzące z sorbitu i pochodne polioksyetylenowe lub polioksypropylenowe takich estrów. Można też stosować estry mieszane, np. mieszane albo naturalne glicerydy. Substancja powierzchniowo czynna może stanowić 0,1-20%, korzystnie 0,25-5% wagowych preparatu. Jako nośniki napędzające stosuje się zwykle takie, które w warunkach otoczenia są gazami, a pod zwiększonym ciśnieniem są skroplone. Odpowiednimi do tego celu są niższe alkany, zawierające do 5 atomów węgla, np. butan i propan, a korzystnie alkany fluorowane lub fluoro-chlorowane, np. freon. Można też stosować mieszaniny takich nośników. Pojemnik zaopatrzonego w odpowiedni zawór wypełnia się nośnikiem zawierającym silnie rozdrobniony związek o wzorze 1 oraz substancję powierzchniowo czynną. Składniki te utrzymuje się w pojemniku pod zwiększonym ciśnieniem i uwalnia przez otwarcie zaworu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są przydatne do zwalczania schorzeń wirusowych nie tylko u ludzi, ale również u zwierząt ssących, ptaków i zwierząt zimnokrwistych. Związki te działają u zwierząt, np. na następujące wirusy z grupy Herpesviras: wirus 1 wiewiórkowatych, wirus 1 świnek morskich, wirus 1 i wirus 2 bażanta /choroba Marek'a/, wirus 1 indyka, wirus 1 kaczki, wirus 1 ryby zębacza, wirusy 1, 2 i 3 koni, wirusy 1, 2, 3 i 4 bydła, wirusy 1 i 2 świń, wirus 1 gryzoni, wirus 1 owiec, wirus 1 psów i wirus 1 kotów.

Schorzenia wirusowe u ptactwa, np. chorobę Marek'a, zwalcza się lub zapobiega takim chorobom, podając ptakom znanymi sposobami, np. przez wstrzykiwanie, albo w wodzie do picia, środki zawierające związki o wzorze 1.

Ryby znajdujące się w zbiornikach zamkniętych, takich jak stawy lub akwaria, można chronić przed zakażeniami wirusowymi, takimi jak wirus zębacza, herpes virus salomones, wirus Nerka itp., przez podawanie związków o wzorze 1 do wody w zbiorniku lub wraz z pokarmem. Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się działając na związek o wzorze 4, w którym "y" oznacza grupę acetylową, a R^1 i R^2 oznaczają grupy o wyżej opisanym wzorze $-C/O/R^3$, alkoholowym roztworem zasady, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy o wzorze $-C/O/R^3$, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie.

Otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole addycyjne z kwasami lub w sole z metalami alkalicznymi albo otrzymane sole addycyjne lub sole z metalami alkalicznymi przeprowadza się w wolne związki o wzorze 1.

P r z y k ł a d I. Do roztworu 0,26 g N^2 -acetylo-9-/1,3-dwuhydroksy-2-propoksymetylo/-guaniny i 10 mg 4-dwumetyloaminopirydyny w 7 ml pirydyny dodaje się roztwór 0,764 g chlorku kwasu adamantanokarboksylowego w 3 ml chlorku metylenu i miesza w temperaturze $21^{\circ}C$ w ciągu 18 godzin, po czym dodaje się 1 ml wody i miesza dalej w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór zatęga się i pozostałość miesza w ciągu 16 godzin z 10 ml metanolu z dodatkiem 1 ml stężonego wodorotlenku amonu, po czym roztwór odparowuje się i pozostałość rozciera z metanolem, otrzymując 0,277 g 9-/1,3-dwu-/1-adamantylkarboksy/-2-propoksymetylo/-guaniny o temperaturze topnienia $283-285^{\circ}C$.

W analogiczny sposób, stosując odpowiednie związki wyjściowe, wytwarza się 9-/1,3-dwubenzoiloksy-2-propoksy-metylo/-guaninę o temperaturze topnienia $242-243^{\circ}C$.

P r z y k ł a d II. Do roztworu 1,0 g 9-/1,3-dwu-n-oktanoiloksy-2-propoksymetylo/-guaniny w 20 ml metanolu dodaje się 3% roztwór chlorowodoru w metanolu, w ilości 2 razy większej od wynikającej z obliczeń stechiometrycznych, po czym dodaje się eter dwuetylowy aż do całkowitego wytrącenia produktu. Osad odsącza się, przemywa eterem, suszy na powietrzu i przekrystalizowuje, otrzymując chlorowodorek 9-/1,3-dwu-n-oktanoiloksy-2-propoksymetylo/-guaniny.

W podobny sposób można wszystkie związki o wzorze 1 w postaci wolnych zasad przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, stosując odpowiednie kwasy, jak np. kwas solny, bromowodo-

rowy, siarkowy, fosforowy, octowy, propionowy, glikolowy, pirogronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, jabłkowy, maleinowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, cynamonowy, migdałowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy i p-toluenosulfonowy.

P r z y k ł a d III. Do zawiesiny 1,0 g chlorowodoru 9-/1,3-dwu-n-oktanoiloksy-2-propoksymetylo/guaniny w 50 ml eteru dodaje się mieszając rozcieńczony roztwór wodny węglanu potasowego w ilości dwukrotnie większej od obliczonej stechiometrycznie i miesza się aż do całkowitego rozpuszczenia się soli. Następnie oddziela się warstwę eterową, przemycia ją dwukrotnie wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje. Otrzymuje się 9-/1,3-dwu-n-oktanoiloksy-2-propoksymetylo/guaninę w postaci wolnej zasady.

P r z y k ł a d IV. Silne działanie przeciwwirusowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku uwidaczniają niżej opisane próby.

Do prób przygotowuje się wirus opryszczki zwykłej Herpes virus 2, szczep G, w kulturach komórek HEp-2. Wirus adsorbuje się w ciągu 1 godziny, po czym na komórki nakłada się świeże środowiska i prowadzi hodowlę w temperaturze $35^{\circ}C$ aż do zakażenia wszystkich komórek. Następnie zawiesinę komórek zamraża się w temperaturze $-70^{\circ}C$, po czym odmrzaża i wiruje, w celu usunięcia resztek komórek. Z cieczy sporządza się próbki o określonych różnych stężeniach i próbki te przechowuje w temperaturze $-70^{\circ}C$ do dalszego użytku. Odwirowana ciecz rozcieńczona w stosunku $10^{-6,7}$ daje w komórkach HEp-2 50% hodowlę o stężeniu nieskutecznym /CCID₅₀/, zaś przy rozcieńczeniu $10^{-3,7}$ stanowi dawkę, która w przypadku myszy jest w 50% dawką śmiertelną /LC₅₀/.

Grupom, po 20 sztuk samic myszy gatunku Swiss Webster, o masie ciała po 15-17 g, podawano dootrzewnowo 0,2 ml EMM z zawartością 10 wspomnianych wyżej dawek LC₅₀. W celach porównawczych innym myszom podawano dawki 10^{-2} LC₅₀, aby móc stwierdzić działanie przeciwwirusowe. Po upływie 6 godzin podawano myszom badane związki. Mysiom w grupach po 20 sztuk podawano te związki podskórnie w roztworze w solance, stosując badane związki w ilości 20 mg na 1 kg ciała myszy. Jednej grupie myszy podano samą solankę. Zabiegi te stosowano po upływie 24, 48, 72 i 96 godzin od chwili zakażenia myszy wirusem. W badaniach stosowano związki o wzorze 6, w którym oba podstawniki R³ są jednakowe i mają znaczenie podane w tablicy 1, w której również podano wyniki prób, określone po upływie 21 dni od zakażenia. Podany w tablicy nośnik SSV jest nośnikiem wytwarzanym przez Syntex Inc., stosowanym przy wytwarzaniu zawiesin.

T a b l i c a 1

Podstawniki R ³ we wzorze 6	Dawka badanego środka mg/kg	Przeciętna liczba dni utrzymywania myszy przy życiu, przy podawaniu im	
		nośnika SSV	badanego związku
1	2	3	4
dwuacetyloksy	20	8,6 $\pm$ 1,0 ^{a/}	11,7 $\pm$ 2,8
dwupropanoiloksy	20	8,6 $\pm$ 1,0	12,1 $\pm$ 1,5
dwubutanoiloksy	20	8,6 $\pm$ 1,0	13,6 $\pm$ 4,3
duheksanoiloksy	20	8,6 $\pm$ 1,0	13,4 $\pm$ 5,6
dwu-2,2-dwumetylopropanoiloksy	20	8,3 $\pm$ 0,9	12,5 $\pm$ 4,4
dwu-1-adamantylotkarbonyloksy	20	8,3 $\pm$ 0,9	14,7 $\pm$ 2,1

a/ jedno typowe odchylenie.

Wyniki podane w tablicy 1 świadczą o tym, że przez podanie badanych środków zwiększa się liczbę myszy utrzymanych przy życiu, w porównaniu z liczbą myszy, którym podano sam nośnik.

P r z y k ł a d V. Grupom po 5 samców myszy Swiss Webster /Simonsen/ o masie ciała po około 25 g podawano podskórnie związki o wzorze 6, w którym oba podstawniki R^3 mają znaczenie podane w tablicy 2. Związki te podawano tylko raz i następnie obserwowano myszy w ciągu 21 dni. Nie stwierdzono żadnych przypadków śmiertelnych przy dawkach podanych w tej tablicy. Związki te nie działają więc toksycznie.

T a b l i c a 2

Podstawniki R^3 we wzorze 6	Dawka mg/kg	Liczba myszy	Liczba przypadków śmiertel- nych	LD ₅₀
dwu-2,2-dwumetylo- propanoiloksy	415	5	0	>3320 mg/kg
	830	5	0	
	1660	5	0	
	3320	5	0	
dwu-1-adamantyl- karbonyloksy	568	5	0	>4544 mg/kg
	1136	5	0	
	2272	5	0	
	4544	5	0	
dwu-n-dekanoiloksy	497	5	0	3976 mg/kg
	994	5	0	
	1988	5	0	
	3976	5	0	
Próba kontrolna	-	5	0	

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania nowych 9-/1,3-dwuacyloksy-2-propoksymetylo/-puryn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają grupy o wzorze $-C(O)R^3$, w którym R^3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1-19 atomach węgla, grupę alkoksyalکیلową o 2-9 atomach węgla, grupę hydrokay-alkilową o 1-8 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 2-19 atomach węgla, rodnik fenylowy, rodnik 1-adamantylowy, grupę 2-karboksyetylową lub grupę karboksymetylową, jak również soli tych związków z metalami alkalicznymi lub soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a Y^m oznacza zabezpieczającą grupę acetylową, poddaje się reakcji z alkoholowym roztworem zasady, po czym wytworzony związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól addycyjną z kwasem lub w sól z metalem alkalicznym, albo wytworzoną sól addycyjną z kwasem lub sól z metalem alkalicznym przeprowadza się w wolny związek o wzorze 1.

