



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.11.75 (P. 197356)

Pierwszeństwo: 11.02.75 dla zastrz. 1;
26.02.75 dla zastrz. 2
Republika Federalna Niemiec

Int. Cl.² C07D 209/32

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.78

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową lub alkilomerkaptoalkilową, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, piwaloiloksymetylową, alkoksyalkilową, alkoksykarbonylową, karboksylo-
wą lub grupę o wzorze -CONR₃R₄, przy czym R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R₂ oznacza niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, alkoksyalkilową, piwaloiloksyalkilową lub, gdy R stanowi grupę alkilomerkaptoalkilową lub R₁ stanowi grupę piwaloiloksymetylową oznacza również atom wodoru, przy czym jedna z grup R₁ albo R₂ oznacza grupę piwaloiloksymetylową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli. Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wchodzi w skład farmaceutycznych preparatów.

Nowe związki oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole powodują hamowanie adrenergicznych β-receptorów i nadają się do leczenia lub profilaktyki w schorzeniach serca i układu krążeniowego.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się następująco: związek o wzorze ogólnym 2, w którym R' ma takie znaczenie jak R i X' oznacza grupę >C=O lub >CHOH, a R'₁ i/lub R'₂ oznacza grupę hydroksyalkilową, przy czym jeden z symboli R'₁ lub R'₂ mają również znaczenie takie, jak R₁ lub R₂, poddaje się reakcji z kwasem

2

piwalinowym lub jego halogenkiem, a w przypadku gdy X' oznacza grupę >C=O, następnie redukuje się i w otrzymanych tak związkach o wzorze ogólnym 1 określone podstawniki R₁ ewentualnie następnie przeprowadza się w inne podstawniki R₁ przez zmydlenie.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie następnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Grupy alkilowe występujące w definicjach podstawników R, R₁, R₂, R₃, R₄ i B zawierają 1—6, zwłaszcza 1—5 atomów węgla i są o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, przy czym grupy alkilowe występujące w definicjach podstawników R i B zwłaszcza są o łańcuchach rozgałęzionych. Grupa cykloalkilowa R zawiera 3—6, zwłaszcza 3—4 atomów węgla.

Sposób według wynalazku prowadzi się skutecznie w obojętnych w warunkach reakcji rozpuszczalnikach organicznych, np. w toluenie, dioksanie, eterze dwumetylowym glikolu etylenowego, etanolu, n-butanolu lub dwumetyloformamidzie ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas. Reakcję można jednak przeprowadzić również przez pozostawienie po zmieszaniu komponentów reakcji w temperaturze pokojowej lub przez ogrzewanie.

Wprowadzenie grupy piwaloilowej do grup hydroksyalkilowych związków o wzorze 2 sposobem według wynalazku następuje w zwykle stosowa-

3

nych warunkach acylowania, np. przez reakcję związków o wzorze 2 z chlorkiem piwaloilowym podczas oziębiania, w obecności zasady, takiej jak pirydyna.

S-alkilowanie w przypadku, gdy R' we wzorze 2 oznacza grupę merkaptalkilową, prowadzi się również skutecznie w rozpuszczalniku wyżej wymienionego rodzaju z wykluczeniem tlenu, zwykle stosowanymi środkami S-alkilowania.

Ewentualnie przeprowadzana redukcja grupy $>C=O$ zachodzi za pomocą borowodorku sodowego lub przez katalityczne uwodornienie w obecności katalizatorów z metali szlachetnych.

Ewentualnie przeprowadzane następnie przekształcenie grupy R_1 w inną grupę R_1 może następować w zwykle stosowany sposób przez zmydlenie, zestryfikowanie, przeestryfikowanie, acylowanie lub alkilowanie.

Na przykład związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkoksykarbonylową, można następnie zmydlić do odpowiedniego kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę karboksylową. Zachodzi to w znany sposób, zwłaszcza w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego.

Dla przeprowadzenia związków o wzorze ogólnym 1 w ich farmakologicznie dopuszczalne sole, poddaje się je, zwłaszcza w organicznym rozpuszczalniku reakcji z równoważnikową ilością nieorganicznego lub organicznego kwasu, np. kwasu solnego, bromowodorowego, fosforowego, siarkowego, octowego, cytrynowego, maleinowego, benzooesowego.

Dla wytworzenia leków związku o wzorze ogólnym 1 miesza się w znany sposób z odpowiednimi farmaceutycznymi nośnikami, substancjami aromatyzującymi, smakowymi i barwnikami i formuje, np. tabletki lub drażetki lub zawieszki lub rozpuszcza stosując dodatek substancji pomocniczych w wodzie lub oleju.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze 1 i ich sole można stosować w postaci ciekłej lub stałej dojelitowo lub pozajelitowo. Jako środowisko infekcyjne stosuje się zwłaszcza wodę. Środowisko to zawiera zwykle stosowane w roztworach iniekcyjnych dodatki takie jak środki stabilizujące, ułatwiające tworzenie roztworów, bufony. Tego rodzaju dodatkami są, np. bufony winianowe i cytrynowe, etanol, środki tworzące kompleksy (takie jak kwas etylenodwuamino-czterooctowy i jego nie toksyczne sole), wysokocząsteczkowe polimery (takie jak ciekły tlenek polietylenu) dla regulowania lepkości. Stałe nośniki stanowią, np. skrobia, laktoza, mannit, metyloceluloza, talk, wysoko zdyspergowany kwas krzemowy, wysokocząsteczkowe kwasy tłuszczowe (jak kwas stearynowy), żelatyna, agar, fosforan wapnia, stearynian magnezowy, zwierzęce i roślinne tłuszcze i stałe wysokocząsteczkowe polimery (takie jak glikole polietylenowe), przy czym odpowiednio do stosowania doustnego preparaty ewentualnie zawierają substancje smakowe i słodzące

4

Oprócz wymienionych w przykładach związków szczególnie wyróżniającymi są następujące związki:

- 4-(2-hydroksy-3-)1-propylmerkapto-2-metylo-izopropylamino(-propoksy)-indol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-indol,
 4-(2-hydroksy-3-)2-metylomerkapto-2-metylopropylamino(-propoksy)-indol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-metyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-hydroksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-metoksykarbonyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-karbamylindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-dwumetyloaminokarbonyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-karboksyindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-2-metoksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-II-rzęd.butylamino(-propoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-cyklobutylamino(-propoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-III-rzęd.pentylamino(-propoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-II-rzęd.butylamino(-propoksy)-6-hydroksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-6-hydroksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkapto-2-metylo-izopropylamino(-propoksy)-6-hydroksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-izopropylmerkapto-2-metylo-izopropylamino(-propoksy)-6-hydroksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-II-rzęd.butylamino(-propoksy)-6-metyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-6-metyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-etylomerkapto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-6-metyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-izopropylmerkapto-2-metylo-izopropylamino(-propoksy)-6-metyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-izopropylamino(-propoksy)-6-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-II-rzęd.butylamino(-propoksy)-6-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkaptoizopropylamino(-propoksy)-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-metylomerkapto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-6-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-)1-etylomerkapto-2-metylo-izopropylamino(-propoksy)-6-piwaloiloksymetyloindol,
 4-(2-hydroksy-3-izopropylamino(-propoksy)-6-metoksymetyloindol,

W celu określenia aktywności blokującej β -receptory serca poddano badaniu niżej podane związki, określając inhibowanie wzrostu częstotliwości bicia serca indukowanej dożylnym podaniem izoprepaliny.

Badano następujące, reprezentatywne związki według wynalazku:

Związek I: 4-[2-Hydroksy-3-(1-metylomerkaptometylo-izopropylamino)propoksy]-indol

Związek II: 4-(2-Hydroksy-3-IIIrząd.-butyloaminopropoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol

Związek III: 4-(2-Hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol

Związek IV: 4-(2-Hydroksy-3-IIIrząd.-butyloaminopropoksy)-6-hydroksymetyloindol

Grupa V: 4-(2-Hydroksy-3-IIIrząd.-butyloaminopropoksy)-6-metyloindol

Grupa VI: 4-(2-Hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-6-metyloindol

Związek porównawczy: 4-[2-Hydroksy-3-izopropylaminopropoksy]-indol

(Przykład I z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 471 515). Związki te poddano badaniu niżej podanym sposobem.

Aktywność blokowania β -receptorów badanych związków przeprowadzano na pobudzonych królikach ważących 2—3,5 kg i trzymany w drewnianych klatkach. Elektrody EKG doprowadzano do tylnej ćwiartki królików s.c. (II odchylenie) i mierzono częstotliwość serca z zastosowaniem integratora (15 sek) jako wartości cyfrowej. Badane związki wprowadzano następnie przez infuzję małą rurką do żyły usznej królików w czasie 15 minut, 30 minut po infuzji wstrzykiwano dożylnie alkohol (3,4-dwuhydroksy- α [(izopropylamino)-metylo]-benzylowy izoprenaliny w ilości 1 μ g/kg.

Otrzymane wyniki w określeniu inhibitowania częstoskurczu izoprenalinowego przedstawiono w poniższej tablicy.

Tablica
Blokowanie częstoskurczu izoprenalinowego u pobudzonych królików

Badana substancja	Dawka dożylna (mg/kg)	Częstotliwość bicia serca $\bar{X} \pm s_x$	$\sim DE_{250}^*$ mg/kg i.v.
1	2	3	4
Kontrola	bez izoprenaliny	205 \pm 9	—
Kontrola	z izoprenalina	338 \pm 10	—
Związek porównawczy	0,005	318 \pm 12	0,150
	0,05	284 \pm 7	
	0,1	261 \pm 7	
	0,5	220 \pm 5	
Związek I (Przykład I)	1,0	224 \pm 5	—
	0,5	332 \pm 6	
	0,1	264 \pm 6	
	0,2	236 \pm 10	
	0,5	203 \pm 9	—

Tablica 1 (ciąg dalszy)

	1	2	3	4
5	Związek II (Przykład XII)	0,01	275 \pm 3	—
		0,05	228 \pm 10	0,020
		0,1	223 \pm 8	—
		1,0	196 \pm 11	—
10	Związek III (Przykład XIII)	0,01	305 \pm 14	—
		0,025	275 \pm 6	—
		0,05	247 \pm 10	0,090
		0,1	248 \pm 7	—
15	Związek IV (Przykład XV)	0,5	217 \pm 7	—
		1,0	205 \pm 5	—
		0,05	268 \pm 13	—
		0,1	283 \pm 8	0,300
20	Związek V (Przykład XVII)	0,5	238 \pm 7	—
		1,0	222 \pm 19	—
		0,01	278 \pm 6	—
		0,02	239 \pm 7	—
25	Związek VI (Przykład XVIII)	0,05	217 \pm 10	0,016
		1,0	206 \pm 11	—
		5,0	247 \pm 26	—
		0,005	332 \pm 6	—
30	Związek VI (Przykład XVIII)	0,025	281 \pm 12	—
		0,05	249 \pm 5	—
		0,1	264 \pm 9	0,090
		0,25	229 \pm 7	—
35	Związek VI (Przykład XVIII)	0,5	208 \pm 9	—
		1,0	216 \pm 8	—

*) Interpolowana dawka, która limituje częstotliwość wzrostu do 250 uderzeń/min.

Powyższe dane wskazują, że związki zastrzeżone w niniejszym opisie patentowym, za wyjątkiem związku XV, są już skuteczne w dawkach dużo mniejszych niż te, których wymaga substancja porównawcza. Z tego względu dawki, przy których związki według wynalazku limitują zwiększenie częstotliwości bicia serca indukowane przez izoprenalinę do 250 uderzeń na minutę (co określano przez interpolację i przedstawiono w tablicy jako wartość DE_{250}), były mniejsze niż efektywna dawka wymagana dla związku porównawczego.

Różnica w aktywności farmakologicznej związków według wynalazku wobec znanego związku jest bardzo znaczna, zaskakująca i nieoczekiwana. Żadne zasady lub znane technologie w odniesieniu do znanych badanych związków nie wskazywały na wzmoczoną aktywność produktów według wynalazku.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie 4(2-hydroksy-3-III-rząd.butyloaminopropoksy)-6-piwaloiloksymetyloindolu.

Do roztworu 1,0 g 4(2-hydroksy-3-III-rząd.butyloaminopropoksy)-6-hydroksymetyloindolu w 25 ml absolutnej pirydyny wkrapla się, podczas mieszania i przy chłodzeniu do temperatury 0—5°C, 0,86

ml chlorku piwaloiłu. Mieszaninę pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozdziela się między każdorazowo 50 ml roztworu wodorowęglanu sodowego i octanu etylu. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w ok. 20 ml octanu etylu i do roztworu dodaje się 0,5 g kwasu benzooesowego w 10 ml octanu etylu. Wytrącony osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy. Otrzymuje się 0,5 g co stanowi około 30% wydajności teoretycznej, chromatograficznie czystego 4-(2-hydroksy-3-IIIrząd.butyloamino-propoksy)-6-piwaloiloksymetyloindolu w postaci benzoesanu o temperaturze topnienia: 193—195°C.

Przykład II. Wytwarzanie 4-(2-hydroksy-3-III-rzęd.butyloaminopropoksy)-2-piwaloiloksymetyloindolu.

Analogicznie do poprzedniego przykładu, uzyskuje się z 1,0 g 4-(2-hydroksy-3-III-rzęd.butyloaminopropoksy)-2-hydroksymetyloindolu i 0,86 ml chlorku piwaloiłu, po opadnięciu surowej zasady z roztworu eterowego, zawierającego 0,5 g kwasu benzooesowego, 0,83 g, co stanowi około 50% wydajności teoretycznej, chromatograficznie czystego 4-(2-hydroksy-3-III-rzęd. butyloaminopropoksy)-2-piwaloilindolu w postaci benzoesanu o temperaturze topnienia: 149—151°C.

Przykład III. Wytwarzanie 4-(2-hydroksy-3-(1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-hydroksymetyloindolu.

Analogicznie do powyższych przykładów, otrzymuje się z 1,5 g 4-(2-hydroksy-3-(1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-hydroksymetyloindolu i 1,08 g chlorku piwaloiłu po opadnięciu surowej zasady, z roztworu eterowego zawierającego 0,7 g kwasu benzooesowego i przekrystalizowaniu wytrąconego osadu z izopropanolu, 1,0 g (co stanowi około 42% wydajności teoretycznej) chromatograficznie czystego 4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-piwaloiloksymetyloindolu w postaci benzoesanu o temperaturze topnienia: 118—120°C.

Przykład IV. 4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-karboksyindol

2,7 g 4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-etoksykarbonyloindolu i 0,4 g wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w mieszaninie 25 ml etanolu i 5 ml wody. Roztwór utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, a dalsze 3 godziny w temperaturze 50°C. Następnie doprowadza się wartość pH do 3,5 za pomocą 2n kwasu solnego. Wytrącający się przy tym olej krystalizuje przy rozcieraniu z octanem etylu i n-butanolem. Po odciągnięciu i wysuszeniu otrzymuje się 1,6 g (65% wydajności teoretycznej) wodzianu 4-[2-hydroksy-3-(1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-2-karboksyindolu, o temperaturze topnienia 163°C.

Wytwarzanie benzoesanu

3,1 g (0,01 mola) 4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-indolu

rozpuszcza się w 50 ml octanu etylu i zadaje się równoważną ilością kwasu benzooesowego, rozpuszczonego w małej ilości octanu etylu. Powoli wytrącający się osad odciąga się po pewnym czasie i suszy. Otrzymuje się 4,0 g (93% wydajności teoretycznej) benzoesanu 4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino(-propoksy)-indolu, o temperaturze topnienia: 155°C.

W analityczny sposób wytwarza się następujące związki:

4-(2-hydroksy-3)-1-metylomerkaptto-2-metyloizopropylamino-2-piwaloiloksymetyloindol w postaci benzoesanu, o temperaturze topnienia 119—121°C.

4-(2-hydroksy-3-IIIrząd.-butyloaminopropoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol, w postaci benzoesanu o temperaturze topnienia 149—150°C.

4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol w postaci benzoesanu, o temperaturze topnienia: 153—155°C.

4-(2-hydroksy-3-cyklopropylaminopropoksy)-2-piwaloiloksymetyloindol w postaci benzoesanu, o temperaturze topnienia 146—147°C.

4-(2-hydroksy-3-III-rzęd.butyloaminopropoksy)-6-piwaloiloksymetyloindol w postaci benzoesanu, o temperaturze topnienia 194—195°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą prostą albo rozgałęzioną grupę alkilową albo cykloalkilową, R₁ oznacza grupę piwaloiloksymetylową, R₂ oznacza atom wodoru oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R' ma takie same znaczenie jak R, X' oznacza grupę >C=O lub >CHOH, R'₁ oznacza grupę hydroksymetylową, R'₂ oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z kwasem piwalinowym lub jego halogenkiem i w przypadku gdy X' oznacza grupę >C=O następnie redukuje się i ewentualnie tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu o wzorze ogólnym 1a, w którym A oznacza grupę alkilenową, B oznacza atom siarki albo kreskę wartościowości, R₁ oznacza prostą albo rozgałęzioną grupę alkilową, R₂ oznacza grupę piwaloiloksymetylową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2a, w którym A, B, R₁ mają wyżej podane znaczenie, a X' oznacza grupę >C=O albo >CHOH poddaje się reakcji z kwasem piwalinowym lub jego halogenkiem, w przypadku gdy X' oznacza grupę >C=O następnie redukuje się i ewentualnie tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 1a przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, lub alkilmerkapttoalkilową, R₁ oznacza niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, piwaloiloksymety-

lową, alkoxyalkilową, alkoxykarbonylową, karboksylową lub grupę o wzorze $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, przy czym R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R_2 oznacza niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, alkoxyalkilową, piwaloiloksymetylową lub, gdy R stanowi grupę alkilomerkaptoalkilową oznacza również atom wodoru, przy czym jedna z grup R_1 albo R_2 oznacza grupę piwaloiloksymetylową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R' ma takie same znaczenie jak R , X' oznacza grupę $>\text{C}=\text{O}$ albo $>\text{CHOH}$ i R'_1 i/ albo R'_2 oznacza grupę hydroksyalkilową, przy czym jeden z symboli R'_1 lub R'_2 mają również znaczenie takie jak R_1 lub R_2 , poddaje się reakcji z kwasem piwalinowym lub jego halogenkiem, w przypadku gdy X' oznacza grupę $>\text{C}=\text{O}$ następnie redukuje się i ewentualnie tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 prze-

prowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminopropanolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, cykloalkilową lub alkilomerkaptoalkilową, R_1 oznacza grupę karboksylową i R_2 oznacza grupę piwaloiloksyalkilową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R' ma takie same znaczenie jak R , X' oznacza grupę $>\text{C}=\text{O}$ albo $>\text{CHOH}$, R'_1 oznacza grupę alkoxykarbonylową, R'_2 oznacza grupę hydroksyalkilową poddaje się reakcji z kwasem piwalinowym lub jego halogenkiem i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie R_1 oznacza grupę alkoxykarbonylową, a R_2 oznacza grupę piwaloiloksyalkilową poddaje się reakcji zmydlenia w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego.

