



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.09.73 (P. 165402)

Pierwszeństwo: 26.09.72 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1976

MKP
C07d 43/20

Int. Cl.³
C07D 457/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
PRL Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy lub izopropylowy, a R_2 oznacza rodnik izopropylowy, II-rzęd.-butylowy, izobutylowy lub benzylowy, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wytwarza się w ten sposób, że reaktywną funkcyjną pochodną kwasu o wzorze 2 w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji lub w mieszaninie rozpuszczalników w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w postaci jego soli, zwłaszcza chlorowodoru, i tak wytworzony związek o wzorze 1 ewentualnie następnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami.

Korzystnie jako reaktywną pochodną kwasu o wzorze 2 stosuje się produkt reakcji kwasu o wzorze 2 ze środkiem chlorującym, takim jak chlorek oksalilu, chlorek tionylu, fosgen lub tlenochlorek fosforu i z niższym N-dwualkiloamidem alifatycznego kwasu monokarboksylowego o 1–3 atomach węgla, takim jak dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid.

Korzystnie stosuje się również mieszaną bezwodnik wytworzony drogą reakcji kwasu o wzorze 2 z bezwodnikiem kwasu trójfluorooctowego. Można jednak stosować również inne reaktywne pochodne kwasu o wzorze 2, takie jak chlorowodorek chlorku kwasowego, azydek kwasowy, związek addycyjny z karbodiimidem lub mieszane bez-

2

wodniki kwasu o wzorze 2 z innymi kwasami, takimi jak kwas siarkowy.

Kondensację z solą związku o wzorze 3 można prowadzić w temperaturze około -30°C do 0°C . Jako obojętne organiczne rozpuszczalniki stosuje się na przykład acetonitryl, chloroform, chlorek metylenu, dwumetyloformamid lub mieszaniny tych rozpuszczalników. Jako trzeciorzędową zasadę organiczną stosuje się zwłaszcza pirydynę lub jej homologii.

Kondensację prowadzi się na przykład dodając kwas o wzorze 2 do zawiesiny chlorku oksalilu i dwumetyloformamidu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, zwłaszcza w acetonitrylu, w temperaturze -30°C . W zasadzie jednak przebieg reakcji nie zależy od kolejności dodawania reagentów. Mieszaninę miesza się w ciągu około 1/2 godziny w temperaturze 0° i następnie w temperaturze 30°C dodaje do tego roztworu chlorowodorek związku o wzorze 3 z dodatkiem trzeciorzędowej zasady organicznej, na przykład pirydyny, ogrzewa do temperatury 0°C i miesza w ciągu około 2 godzin.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się, wylewając na lód i ekstrahując chlorkiem metylenu. Z warstwy organicznej wyodrębnia się w znany sposób związki o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli.

Kondensację można również prowadzić na przykład tak, że do zawiesiny kwasu o wzorze 2 w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w acetonitrylu, wprowadza się bezwodnik kwasu trójfluorooctowego w temperaturze -20°C . Po upływie około 30 minut mieszania w tej temperaturze poddaje się reakcji wytworzony mieszaną

bezwodnik w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, na przykład pirydyny, z solą związku o wzorze 3 rozpuszczoną w kwasie trójfluorooctowym i przerabia mieszaninę reakcyjną w znany sposób.

Kwas 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy, stosowany jako produkt wyjściowy można wytworzyć poniższymi sposobami.

a) Kwas 9,10-dwuwodoroergotaminy o wzorze 4 poddaje się w organicznym rozpuszczalniku, takim jak kwas octowy lodowaty lub kwas propionowy, w temperaturze 10–80°C, reakcji ze środkiem bromującym zawierającym brom elementarny, zwłaszcza z bromowodorkiem pirydyny, nadbromianem, z wytworzeniem kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodoroergotaminy o wzorze 5. Tę pochodną 2,13-dwubromową przeprowadza się w związek o wzorze 2 drogą redukcji, na przykład drogą katalitycznego uwodorniania lub redukcji pyłem cynkowym.

Uwodornianie prowadzi się w temperaturze pokojowej z dodatkiem niklu Ranyey'a, przy czym przerywa się je po pochłonięciu 1 równoważnika wodoru. Z przesączu można w znany sposób wyodrębnić kwas 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy.

Redukcję pyłem cynkowym prowadzi się korzystnie w kwasie octowym lodowatym. Po dodaniu pyłu cynkowego w obecności kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 80°C i sączy. Zagęszczony przesącz alkalinizuje się, odsącza osad i przez dodanie kwasu octowego lodowatego wytrąca kwas, który następnie można oczyścić przez przekrystalizowanie.

b) Ester alkilowy kwasu 9,10-dwuwodoroergotaminy o wzorze 6, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, przeprowadza się w organicznym rozpuszczalniku, takim jak kwas octowy lodowaty lub kwas propionowy, w temperaturze 10–80°C za pomocą środka bromującego zawierającego brom elementarny, zwłaszcza bromowodorku pirydyny, w pochodną 2,13-dwubromową o wzorze 7, w którym R oznacza niższą grupę alkilową. Otrzymany ester alkilowy kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodoroergotaminy rozpuszczony w kwasie octowym lodowatym redukuje się selektywnie pyłem cynkowym/kwasem solnym w podwyższonej temperaturze do pochodnej 13-bromowej o wzorze 8, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, którą w znany sposób zmydla się metanolem w roztworze wodorotlenku sodowego do kwasu o wzorze 2.

Związki o wzorze 1 są w temperaturze pokojowej przeważnie substancjami krystalicznymi tworzącymi z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami trwałe sole krystalizujące w temperaturze pokojowej.

Związki o wzorze 1, a zwłaszcza 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotamina, wyróżniają się interesującymi właściwościami farmakologicznymi i dzięki temu mogą należeć zastosowanie jako środki lecznicze.

U nie uspionych kotów z chronicznie implantowanymi elektrodami EEG wywołują te związki przedłużenie fazy czuwania, skrócenie faz snu klasycznego, skrócenie faz snu paradoksalnego i przedłużenie okresu latencji do pierwszego wystąpienia snu paradoksalnego, co można było zauważyć przy podaniu 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy w dawce 3 mg/kg dootrzewnowo. 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminę badano na jej wpływ na zakres częstotliwości aktywności czuwania i snu głębokiego. Dawka 6,5 mg/kg dootrzewnowo prowadziła zarówno w doświadczeniu ostrym, jak i chronicznym do wyraźnych

zmian w EEG, zachodzących w kierunku aktywowania (wzrost aktywności beta i spadek aktywności całkowitej). Ilość wywołanych przez rezerpinę u kota potencjałów szczytowych w „Corpus geniculatum laterale” (PGO spikes) ulega redukcji po podaniu 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy ($ED_{50} = 0,33$ mg/kg dożylnie). Na modelu izolowanej perfundowanej głowy kota substancje przeciwdziałają zmianom w EEG, wywołanym przez niedokrwienie, podwyższając aktywność w zakresie fal α , β i Δ , jak to na przykład stwierdzono dla 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy w dawce 100 μ g.

Zmiany tego rodzaju są wyrazem wzmożenia czuwania, a zatem związki te są wskazane do leczenia niewydolności cerebralnej. Stosowane dawki wahają się oczywiście w zależności od podawanej substancji, sposobu podawania i leczonego stanu. W zasadzie jednak uzyskuje się zadowalające wyniki u zwierząt przy dawce około 1 – 10 mg/kg wagi ciała. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 5 – 60 mg. Dawki te można w razie potrzeby podawać w 2 – 3 częściach po 2,5 – 20 mg związku o wzorze 1 poza stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami lub też w postaci o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 lub ich farmakologicznie tolerowane sole z kwasami można stosować jako leki same albo w postaci leku odpowiedniej do podawania doustnego, dojelitowego lub pozajelitowego.

W poniższych przykładach wyjaśniających bliżej sposób według wynalazku wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza. Jeżeli nie opisano sposobu wytwarzania produktów wyjściowych, to są one znane.

Przykład I. 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotamina.

Do 70 ml absolutnego dwumetyloformamidu i 140 ml absolutnego acetonitrylu wkrapla się, mieszając, w temperaturze -30° w ciągu 5 minut roztwór 3,01 ml (35 milimoli) chlorku oksalilu w 50 ml absolutnego acetonitrylu i miesza krystaliczną masę w ciągu dalszych 5 minut w temperaturze -30°. Następnie dodaje się 12,25 g (35 milimoli) bezwodnego kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy, miesza zawiesinę w ciągu 30 minut w temperaturze 0°, ponownie oziębia do temperatury -30° i dodaje kolejno 24,5 ml pirydyny i 5,85 g (17,5 milimola) chlorowodorku (2R, 5S, 10aS, 10bS) -2-metylo-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksyośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo (2,1-c) pirazyny. Po mieszanii w ciągu 2 godzin w temperaturze 0° wylewa się mieszaninę reakcyjną na lód, ekstrahuje chlorkiem metylenu i warstwy chlorku metylenu kolejno przemycza 10% roztworem sody i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu – eteru. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 248 – 250° (z rozkładem); (α)_D²⁵ = -53° (c = 0,5; pirydyna).

Przykład II. 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotamina.

Zawiesinę 3,5 g (10 milimoli) bezwodnego kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodoroergotaminy w 100 ml absolutnego acetonitrylu zadaje się, bez dostępu wilgoci i przepuszczając azot w temperaturze -20°, w ciągu 10 minut 1,58 ml (10,5 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego. Miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze -20°, zadaje żółty roztwór kolejno i szybko 2,23 g chlorowodorku (2R, 5S, 10aS, 10bS) -2-metylo-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksyośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny rozpuszczonego w 7 ml kwasu trójfluorooctowego i 13,5 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze -20°, następnie dodaje 13,5 ml wody, zagęszcza w temperaturze 30°, pozos-

tałość zadaje chlorkiem metylenu, przemywa 10 % roztworem sodu i wodą, suszy i odparowuje. Po przekrystalizowaniu z acetonu-eteru otrzymuje się związek tytułowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 248–250° (z rozkładem); $(\alpha)_D^{21} = -53 + 2^\circ$ ($c = -0,5$; pirydyna).

Kwaśny winian: Zasadę rozpuszcza się w acetonie, zadaje obliczoną ilością kwasu winowego i krystalizuje. Otrzymuje się kwaśny winian o temperaturze topnienia 208–210° (z rozkładem); $(\alpha)_D^{21} = +19^\circ$ ($c = 0,5$; etanol-woda 1:1).

Chlorowodorek: z acetonu-eteru, temperatura topnienia 217–218°, $(\alpha)_D^{21} = +19,5^\circ$ ($c = 0,40$ w 50 % etanolu).

Kwaśny fumaran: z acetonu-eteru, temperatura topnienia 198–200° $(\alpha)_D^{21} = +16^\circ$ ($c = 0,51$ w 50 % etanolu).

Przykład III. 13-bromo-9,10-dwuwodorogokrystyna Analogicznie do przykładu II poddaje się reakcji 10,5 g (30 milimoli) bezwodnego kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowego w 300 ml absolutnego acetonitrylu z 4,74 ml (31,5 milimola) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, 7,92 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-izopropyl-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny, rozpuszczonych w 21 ml kwasu trójfluorooctowego i 40,5 ml pirydyny. Po przeróbce pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu/eteru, otrzymując związek tytułowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 209–211°; $(\alpha)_D^{21} = -43^\circ$ ($c = 0,5$; pirydyna).

Kwaśny maleinian: Zasadę rozpuszcza się w acetonie, zadaje obliczoną ilością kwasu maleinowego i przekrystalizowuje. Otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 196–198°, $(\alpha)_D^{21} = +18^\circ$ ($c = 0,5$; etanol/woda 1:1).

Przykład IV. 13-bromo-9,10-dwuwodorogokornina.

Analogicznie do przykładu II poddaje się reakcji chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2,5-dwizopropyl-2-amino-3,6-dwuketo-10b-hydroksośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny. Zasada jednorodna na chromatogramie cienkowarstwowym i spektrograficznie nie daje się krystalizować.

Zasadę rozpuszcza się w acetonie, zadaje obliczoną ilością 3 n eterowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowuje. Otrzymuje się chlorowodorek związku tytułowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 218–220° (z rozkładem); $(\alpha)_D^{21} = +36^\circ$ ($c = 0,5$; etanol/woda 1:1).

Przykład V. 13-bromo-9,10-dwuwodorogokryptyna.

Analogicznie do przykładu I poddaje się reakcji chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-izopropyl-2-amino-5-izobutyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny. Wytworzony związek tytułowy przekrystalizowuje się z chlorku metylenu/eteru, temperatura topnienia 190–192°; $(\alpha)_D^{21} = -12^\circ$ ($c = 0,5$; pirydyna).

Kwaśny szczawian: Zasadę rozpuszcza się w metanolu, zadaje obliczoną ilością kwasu szczawowego i przekrystalizowuje. Temperatura topnienia wynosi 192–194° (z rozkładem); $(\alpha)_D^{21} = +41^\circ$ ($c = 0,5$; etanol/woda 1:1).

Przykład VI. 13-bromo-9,10-dwuwodorogokryptyna.

Analogicznie do przykładu I drogą reakcji z chlorowodorkiem (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-izopropyl-2-amino-5-izobutyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny otrzymuje się 13-bromo-9,10-dwuwodorogokryptynę.

Stosowany jako produkt wyjściowy kwas 13-bromo-

-9,10-dwuwodorolizergowy można wytworzyć według niżej podanych sposobów A i B.

Sposób A. a) Kwas 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodorolizergowy.

40,5 g kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego rozpuszcza się, lekko ogrzewając w 1,15 litra kwasu octowego lodowatego oziębia czerwono-brunatny roztwór do temperatury 10°, zadaje 104,9 g bromowodoru pirydyny i następnie miesza w temperaturze pokojowej. Po 2 godzinach zagęszcza się mieszaninę reakcyjną w wyparce obrotowej do połowy objętości, alkaliczuje pozostałość, oziębiając lodem, stężonym amoniakiem i odsącza wytrącony jasnobrązowy osad.

Celem dalszego oczyszczenia rozpuszcza się wilgotną pozostałość po sączeniu w ciepłej mieszaninie złożonej z 300 ml stężonego amoniaku i 300 ml metanolu, zadaje węglem aktywnym, sączy do otrzymania klarownego przesączu i zagęszcza do rozpoczynającej się krystalizacji w wyparce obrotowej. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze 0°C odsącza się, przemywa małą ilością metanolu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80°C. Otrzymuje się blade-żółte kryształy o temperaturze topnienia od 290° (z rozkładem). $(\alpha)_D^{21} = -91^\circ + 3^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

b) Kwas 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowy.

Roztwór 2,2 g (5 milimoli) kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodorolizergowego w 10 ml trójetyloaminy i 50 ml wody uwodarnia się z dodatkiem 2,2 g wilgotnego niklu Raneya w temperaturze pokojowej. Po pochłonięciu 1 równoważnika H₂ przerywa się uwodornianie, odsącza katalizator i przesącza, oziębiając lodem, zakwasza 2n kwasem solnym (pH 4,5–5,0). Odsącza się wytrącony osad, suszy w eksykatorze próżniowym nad pięciotlenkiem fosforu i przekrystalizowuje z metanolu/chlorku metylenu/stężonego amoniaku. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci bezbarwnych igieł rozkładający się od temperatury 290°, $(\alpha)^{21} = -57^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

c) Kwas 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowy.

5 g kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodorolizergowego zawiesza się w 75 ml kwasu octowego lodowatego i zadaje 30 ml 2n kwasu solnego i 30 g pyłu cynkowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 80°, sączy na gorąco po upływie 4 godzin i przemywa pozostałość na sączku 25 ml 50 % kwasu octowego. Przesącza zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość trzykrotnie zadaje metanolem i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie rozpuszcza się ponownie w 30 ml metanolu i zadaje na ciepło 2n roztworem wodorotlenku sodowego do odczynu alkalicznego (pH 12). Wytworzony osad odsącza się i wytrąca kwas przez dodanie kwasu octowego lodowatego do wartości pH 4,6. Odsączony krystaliczny produkt przemywa się wodą, metanolem i acetonem. Celem przekrystalizowania rozpuszcza się w metanolu nasyconym amoniakiem i zagęszcza starannie pod zmniejszonym ciśnieniem do rozpoczęcia krystalizacji, przy czym otrzymuje się kwas 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowy o właściwościach podanych w ustępie b).

Sposób B. a) Ester metylowy kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodorolizergowego.

56 g (200 milimoli) estru metylowego kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego rozpuszcza się w 1000 ml kwasu octowego lodowatego i zadaje w temperaturze pokojowej 146 g (440 milimoli) perbromku bromowodoru pirydyny. Powstaje jasnozielony osad, który odsącza się po 2 godzinach reakcji. Po przemyciu metanolem pozostałość na sączku

rozdziela się pomiędzy chlorek metylenu i 20 % roztwór kwaśnego węgla potasowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha w wyparce obrotowej. Związek tytułowy krystalizuje z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 264–265° (z rozkładem); $(\alpha)_D^{25} = -56,8^\circ$ ($c = 0,578$ w chlorku metylenu).

b) Ester metylowy kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowego

22 g (49,8 milimoli) estru metylowego kwasu 2,13-dwubromo-9,10-dwuwodorolizergowego rozpuszcza się w 300 ml kwasu octowego lodowatego i zadaje 120 ml 2n kwasu solnego i 120 g pyłu cynkowego. Ogrzewa się, mieszając, w ciągu 15 godzin w temperaturze 80°C. Celem dalszej przeróbki odsącza się nadmiar cynku i przemywa go wodą i stężonym amoniakiem. Oziębiając lodem alkalizuje się przesącz stężonym amoniakiem, przy czym sole cynku przechodzą do roztworu. Po trzykrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu/izopropanolem (7:3), otrzymuje się po odparowaniu do sucha surowy produkt, zawierający według chromatogramu cienkowarstwowego 85–90 % estru metylowego kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowego. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 190° (z rozkładem, w wysokiej próżni), $(\alpha)_D^{25} = -15,3^\circ$ ($c = 0,457$ w metanolu) i $(\alpha)_D^{25} = -16,4^\circ$ ($c = 0,432$ w chlorku metylenu).

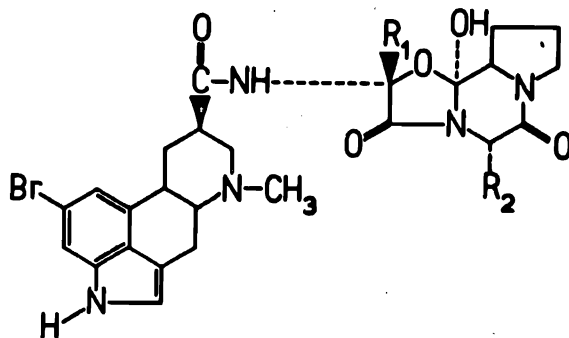
c) Kwas 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowy.

5,5 g (15 milimoli) estru metylowego kwasu 13-bromo-9,10-dwuwodorolizergowego rozpuszcza się w 100 ml

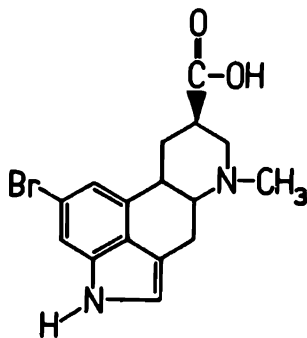
metanolu i 10 ml chlorku metylenu, zadaje 40 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i miesza w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Chlorek metylenu i metanol odparowuje się w wyparce obrotowej, pozostałość rozcieńcza niewielką ilością wody i nastawia pH na wartość 4,6 za pomocą kwasu octowego lodowatego. Odsącza się wytworzony krystaliczny osad, przemywa go metanolem i następnie przekrystalizowuje z metanolu nasyconego amoniakiem. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 316° (rozkład w wysokiej próżni), $(\alpha)_D^{25} = -57^\circ$ ($c = 0,5$ w pirydynie).

Zastrzeżenie patentowe

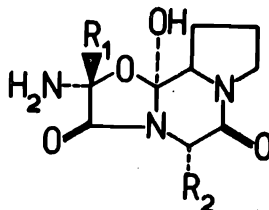
Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R, oznacza rodnik metylowy lub izopropylowy, a R₁ oznacza rodnik izopropylowy, II-rzęd. butylowy, izobutylowy lub benzylowy oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że reaktywną funkcyjną pochodną kwasu o wzorze 2 w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w postaci jego soli i tak wytworzone związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3