



BIBLIOTEKA

Patent dodatkowy
do patentu

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Kl. 12 o 25/07

Zgłoszono: 06.VII.1961 (P 96 899)

Pierwszeństwo: 13.VII.1960 Wielka Brytania

MKP C 07 c 169/00

Opublikowano: 5.IX.1964

UKD

Twórca wynalazku: Poul Borrevang

Właściciel patentu: Knud Abildgaard, trading as Løvens Kemiske Fabrik
ved A. Kongsted, Ballerup (Dania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 19-nor-testosteronu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych i mających zastosowanie w terapii 17-półacetalu i estrów 17-półacetalu 19-nor-testosteronu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alifatyczną, która może zawierać jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy aromatyczne łącznie z grupą fenoksyłową lub grupy heterocykliczne, a R_2 oznacza grupę hydroksylową lub estrową.

We wzorze gwiazdka przy atomie węgla grupy półacetalowej oznacza asymetryczny atom węgla i wskazuje na brak symetrii w wymienionej grupie, wobec tego związki otrzymywane według wynalezionej sposobu mogą istnieć w dwóch postaciach stereoizomerycznych.

W pewnych przypadkach obie postacie otrzymuje się w znacznej wydajności i mogą one być rozdzielone i indywidualnie oczyszczone. W innych przypadkach jedną z dwóch możliwych postaci stereoizomerycznych wytwarza się w przeważającej ilości i otrzymuje ją jako jedyny produkt.

Wymienione postacie stereoizomeryczne półacetalu lub estru półacetalu otrzymywane sposobem według wynalazku różnią się swymi temperaturami topnienia i przy dalszym opisywaniu obu postaci pochodnych będą odpowiednio oznaczane jako postać „niżej topiąca się” i „wyżej topiąca się”.

17-półacetale 19-nor-testosteronu i ich estry posiadają własności anaboliczne i androgeniczne, a jeżeli chodzi o obie stereoizomeryczne postacie

2

pochodnych, to wykazują one taką samą aktywność biologiczną, natomiast ich siła działania może być nieco różna.

Szczególnie interesująca jest aktywność anaboliczna tych związków z punktu widzenia ich zastosowania w terapii klinicznej. W celach terapeutycznych związki mogą być podawane doustnie lub lepiej podaje się je w postaci zastrzyków, na przykład w postaci roztworu lub zawiesiny wolnego półacetalu lub jednego z jego estrów w oleju lub w postaci zawiesiny wodnej substancji krystalicznej. Do tego celu szczególnie nadają się estry półacetalu, ponieważ są one bardziej trwałe w obecności wody niż same wolne półacetale.

Stwierdzono, że gdy grupę 17-hydroksylową 19-nor-testosteronu przekształci się w grupę półacetalową lub grupę estrową półacetalu, to otrzymane pochodne działają dłużej niż na przykład fenylpropionian 19-nor-testosteronu lub inne estry 19-nor-testosteronu.

Działanie to wykazano na samcach szczurów w doświadczeniu, w którym każde zwierzę z jednej grupy szczurów otrzymało pojedynczy zastrzyk 3 mg furanianu chloralopółacetalu 19-nor-testosteronu (postać niżej topiąca się) rozpuszczonego w oleju, zaś każde zwierzę z drugiej grupy otrzymało pojedynczy zastrzyk 3 mg tej samej substancji w postaci wodnej zawiesiny krystalicznej, a każde zwierzę z grupy kontrolnej otrzymało pojedynczy

zastrzyk 3 mg fenylopropionianu 19-nor-testosteronu rozpuszczonego w oleju.

10 zwierząt z każdej grupy zabijano po 1, 2, 3, 4, i 8 tygodniach po otrzymaniu zastrzyku, a przeciętny ciężar mięśnia zebrany z sekcjonowanej grupy zwierząt traktowano jako miarę aktywności anabolicznej rozważanego związku steroidowego.

Liczby w poniższej tablicy wskazują wymieniony ciężar w mg; stwierdza się dłuższe trwające działanie furanianu chloralopólacetalu 19-nor-testosteronu (postać niżej topiąca się) w porównaniu z działaniem fenylopropionianu 19-testosteronu.

Tablica

	Ciężar mięśnia (dźwigacz) mg po:			
	1 tyg.	2 tyg.	4 tyg.	8 tyg.
fenylopropionian 19-nor-testosteronu 3 mg w oleju	27,7	85,5	19,7	18,1
furanian chloralopólacetalu 19-nor-testosteronu (postać niżej topiąca się) 3 mg w oleju	26,9	43,9	49,9	31,5
ta sama substancja 3 mg w wodnej zawieszynie, cząstki o wymiarach 10 μ	29,3	40,2	29,2	25,4

Prócz tego wykazano u zwierząt doświadczalnych, że stosunek pomiędzy działaniem anabolicznym i androgenicznym pólacetalu i estrów pólacetalu 19-nor-testosteronu zmienia się w bardzo pożądanym kierunku.

Tak na przykład działanie anaboliczne octanu chloralopólacetalu 19-nor-testosteronu (postać wyżej topiąca się) jest równe działaniu fenylopropionianu 19-nor-testosteronu, podczas gdy działanie androgeniczne wymienionego octanu pólacetalu wynosi jedynie około 60% działania wspomnianej substancji, tak że octan chloralopólacetalu 19-nor-testosteronu jest szczególnie odpowiedni dla podawania pacjentom leczonym na drodze chirurgicznej w celu skrócenia okresu ich rekonwalescencji; w takim przypadku obniżone działanie androgeniczne leku jest pożądane.

W sposobie według wynalazku 19-nor-testosteron poddaje się reakcji z aldehydem alifatycznym, który może zawierać jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy aromatyczne łącznie z grupą fenoksyłową, lub grupy heterocykliczne, albo też ze zdolną do reakcji pochodną aldehydu, przy czym otrzymuje się pólacetal w postaci racematu albo jedną lub obydwie jego postaci stereoisomeryczne, które wydziela się i oczyszcza, albo w celu otrzymania estru, pólacetal otrzymany według wyżej wymienionej reakcji poddaje się następnie reakcji z czynnikiem acylującym, przy czym, otrzymuje się ester pólacetalu w postaci racematu albo w jednej lub w obydwu postaciach stereoisomerycznych, które wydziela się i oczysz-

cza. Wydzielone postaci stereoisomeryczne wolnego pólacetalu mogą być też indywidualnie estryfikowane.

Reakcję prowadzi się w rozcieńczonym roztworze składników, na przykład przez rozpuszczenie 19-nor-testosteronu w odpowiednim rozpuszczalniku i dodanie aldehydu. Jako rozpuszczalnik może być użyty również sam aldehyd. Jeżeli proces prowadzi się w temperaturze około 20°C reakcja może być zakończona w ciągu kilku godzin lub po pozostawieniu na noc.

Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład: benzen, toluen, eter, dioksan, pirydyna lub podobne rozpuszczalniki.

Jak wiadomo, aldehydy i alkohole mogą w odpowiednich warunkach reagować do acetalu i pólacetalu, przy czym uzyskuje się wysoką wydajność. Wiadomo dalej, że w reakcji z wodą niektóre aldehydy przekształcają się w wodziany. Ta reakcja jest analogiczna do tworzenia acetalu i pólacetalu, tak że aldehydy zdolne do tworzenia wodzianów są zwykle również zdolne do tworzenia acetalu i pólacetalu.

Aldehydami najlepiej nadającymi się jako materiały wyjściowe w sposobie według wynalazku są: chloral, fluoral lub inne chlorowcowane aldehydy alifatyczne, jak na przykład α , α , β -trórchlorobutanal oraz aromatyczne lub heterocykliczne podstawione aldehydy alifatyczne jak na przykład aldehyd fenoksyloctowy lub aldehyd pirydynowy.

W sposobie według wynalazku aldehyd może być dodawany do 19-nor-testosteronu w równoważnikowych ilościach lub może być też dodawany nadmiar aldehydu. Prócz tego aldehyd może być stosowany w postaci jego pochodnych zdolnych do reakcji. W tym celu szczególnie odpowiednie są wodziany. Tak na przykład wodzian chloralu, wodzian bromalu lub wodzian fluoralu mogą być użyte odpowiednio zamiast chloralu bromalu lub fluoralu.

Jeżeli reakcję prowadzi się jak opisano wyżej, to 19-nor-testosteron rozpuszcza się zwykle po pewnym czasie przez wytrząsanie mieszaniny reakcyjnej. W toku reakcji pólacetal może się wytrącić lub wytrąca się go po zakończeniu reakcji przez dodanie do mieszaniny składnika zmniejszającego rozpuszczalność produktu reakcji.

Gdy powstaje jedna z dwóch możliwych postaci pólacetalu w przeważającej ilości, mniejsza ilość drugiej postaci rozpuszcza się zwykle w mieszaninie reakcyjnej, z której pólacetal wytrąca się. Otrzymany surowy pólacetal oczyszcza się łatwo przez zwykłą krystalizację.

Jeżeli jednak wymieniona reakcja daje duże wydajności obu postaci stereoisomerycznych, to mogą one być rozdzielone, na przykład przez poddanie surowego produktu dalszej krystalizacji, używając w tym celu rozpuszczalników takich jak alkohole, estry, estery i ketony lub mieszanin tych rozpuszczalników, przy czym otrzymuje się przynajmniej jedną z dwóch możliwych postaci. W razie potrzeby drugą postać wydziela się przez odparowanie ługów macierzystych i oczyszczanie pozostałości.

W pewnych przypadkach oczyszczanie pochodnych lub proces rozdzielania obu postaci ułatwia estryfikacja wolnych grup hydroksylowych zawar-

tych w grupie półacetalowej, przed przeprowadzaniem procesu krystalizacji, gdyż estry w wielu przypadkach łatwiej krystalizują niż odpowiednie wolne półacetale.

Prócz tego pewne estry posiadają właściwości, które są przydatne do szczególnych celów terapeutycznych; wykorzystanie aktywności fizjologicznej związku sterydowego zależy w wielu przypadkach od postaci w jakiej jest on podawany.

Przez estryfikację wolnej grupy hydroksylowej w grupie półacetalowej tworzą się słabo rozpuszczalne w wodzie estry, które mają szczególnie korzystne własności z punktu widzenia długotrwałości działania.

Grupami kwasowymi nadającymi się najlepiej jako składniki estrów półacetalu otrzymywanymi sposobem według wynalazku są na przykład grupy: formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, cyklopentylpropionylowa, fenylpropionylowa, furoilowa, enantylowa, glicylova, sukcylnowa i glutarylowa lub podobne grupy

Z drugiej strony przez ekstryfikację wolnej grupy hydroksylowej w grupie półacetalowej, na przykład aminokwasami lub jedną z grup karboksylowych kwasu burszynowego, powstają estry, których sole z kwasami lub zasadami, względnie szybko rozpuszczają się w wodzie.

Wynalazek objaśniają niżej podane przykłady.

Przykład I. Półacetal 19-nor-testosteronu-17-chloralu (postać wyżej topiąca się).

2,7 g 19-nor-testosteronu dodaje się do roztworu 1,7 g bezwodnego chloralu w 10 ml suchego benzenu. Po paru minutach otrzymuje się klarowny roztwór, a po około 10 minutach roztwór całkowicie się zestala. Po pozostawieniu na około dalsze 10 minut stałą substancję odsącza się i przemywa małą ilością benzenu i eteru naftowego. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 3,8 g substancji. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu substancja posiada temperaturę topnienia 184—186°C. Widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 240 m μ (w etanolu), ϵ = 17,400.

Obliczono: C 56,95; H 6,45; Cl 25,22

Znaleziono: C 57,19; H 6,52; Cl 25,22

Przykład II. Półacetal 19-nor-testosterono-17-chloralu (postać wyżej topiąca się).

6,5 g 19-nor-testosteronu rozpuszcza się w 26 ml bezwodnego chloralu i mieszaninę wytrząsa się. Po dwóch minutach substancja zaczyna wytrącać się i po wytrząsaniu w ciągu dalszych 15 minut tak wytrąconą substancję wydziela się przez odsączenie. Placek filtracyjny przemywa się benzenem a następnie suszy. Tak otrzymany produkt jest identyczny z otrzymanym w przykładzie I.

Przykład III. Octan półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu. (postać wyżej topiąca się).

2,0 g półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml bezwodnej pirydyny i 6 ml bezwodnika octowego. Po pozostawie-

niu na 17 godzin w temperaturze pokojowej roztwór odparowuje się w próżni na łaźni parowej do konsystencji syropu. Pozostałość rozpuszcza się przez ogrzewanie w 96% etanolu i po odstaniu w lodówce wytrącone kryształy odsącza się, przemywa małą ilością 96% etanolu i suszy w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się przy tym 1,1 g żądanej substancji. Po przekrystalizowaniu z 96% etanolu, substancja ma temperaturę topnienia 150—151°C. Widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 239 m μ (w etanolu), ϵ = 17,400.

Obliczono: C 56,97; H 6,30; Cl 22,93

Znaleziono: C 56,96; H 6,56; Cl 22,68

Przez zastosowanie bezwodnika propionowego zamiast bezwodnika octowego otrzymuje się wyżej opisanym sposobem propionian półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu. Otrzymany propionian posiada temperaturę topnienia 102—104°C i maksimum przy 239 m μ w widmie ultrafioletowym (ϵ = 16,800).

Przykład IV. Izomaślan półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu.

6,3 g półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu otrzymanego jak opisano w przykładzie I rozpuszcza się w 15 ml pirydyny. Roztwór ochładza się do temperatury -20°C, następnie dodaje się kroplami w atmosferze azotu 3 g chlorku kwasu izomasłowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze -20°C a następnie umieszcza się w lodówce, posiadającej temperaturę +2°C, w której pozostawia się ją na 2 doby.

Następnie mieszaninę reakcyjną dodaje się do mieszaniny 100 ml eteru i 100 ml octanu etylu i fazę organiczną ekstrahuje się dwukrotnie 50 ml 2n kwasu siarkowego, jeden raz wodą, dwukrotnie 50 ml 2n wodorotlenku sodowego i w końcu wodą. Po wysuszeniu fazy organicznej nad Na₂SO₄, odparowuje się ją w próżni do suchości a oleistą pozostałość przekrystalizowuje się z 80% metanolu. Krystaliczna substancja zawiera jeden mol krystalicznego metanolu a jej temperatura topnienia wynosi 85—87°C. Widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 293 m μ (ϵ = 16,900).

Obliczono: C 57,31; H 7,12; Cl 20,30

Znaleziono: C 57,39; H 7,03; Cl 21,19

Przykład V. Furanian półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu (postać niżej topiąca się).

Postępuje się według sposobu opisanego w przykładzie IV, lecz stosując chlorek furoilu zamiast chlorku kwasu izomasłowego. Otrzymuje się furanian o temperaturze topnienia 121—122°C, po przekrystalizowaniu z 96% etanolu. Widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 246 m μ (ϵ = 26,800).

Obliczono: C 58,20; H 5,87; Cl 20,62

Znaleziono: C 57,98; H 5,71; Cl 20,54

Przykład VI. Mrówczan półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu.

3 g półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu spreparowanego jak opisano w przykładzie I roz-

puszcza się w 15 ml pirydyny, następnie dodaje się mieszaninę 7,5 ml bezwodnika octowego i 2,8 ml kwasu mrówkowego, którą uprzednio pozostawiono na 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na $4\frac{1}{2}$ godziny, a następnie odparowuje się do suchości. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru i tak otrzymaną substancję w dalszym ciągu przekrystalizowuje się z 96% etanolu. Tak otrzymana substancja posiada temperaturę topnienia $196-197^{\circ}\text{C}$ i wykazuje maksimum w widmie ultrafioletowym przy $230\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17,300$).

Obliczono: C 56,07; H 6,05; Cl 23,65
Znaleziono: C 56,04; H 6,18; Cl 23,61

Przykład VII. Półacetal 19-nor-testosterono-17-aldehydu-fenoksyoctowego.

2,7 g 19-nor-testosteronu dodaje się do roztworu 1,6 g aldehydu fenoksyoctowego w 10 ml bezwodnego benzenu, przy czym powstaje natychmiast klarowny roztwór. Po staniu przez 3 godziny w temperaturze pokojowej dodaje się nieco eteru i roztwór wlewa się do eteru naftowego. Oddziela się przy tym oleista substancja. Po odstaniu przez chwilę, unoszącą się fazę dekantuje się od substancji olejistej, która krystalizuje po dodaniu małej ilości eteru. Kryształy odsącza się, przemycza małą ilością eteru naftowego, a następnie suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej, otrzymuje się 0,5 g żądanej substancji o temperaturze topnienia $124-127^{\circ}\text{C}$. Widmo w ultrafioletcie wykazuje maksimum przy $224\text{ m}\mu$ i $240\text{ m}\mu$ w etanolu, ($\epsilon = 16,100$) i ($\epsilon = 18,300$).

Obliczono: C 76,06; H 8,35
Znaleziono: C 76,11; H 8,39

Według postępowania opisanego w przykładzie VI dla preparatyki mrówczanu półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu lecz zastępując półacetal 19-nor-testosterono-17-chloralu półacetalem 19-nor-testosterono-17-aldehydu fenoksyoctowego otrzymuje się mrówczan o temperaturze topnienia $173-175^{\circ}\text{C}$.

Obliczono: C 73,94; H 7,82
Znaleziono: C 73,91; H 7,96

Przykład VIII. Półacetal 19-nor-testosterono-17-(pirydyno-4-aldehydu).

2,0 g 19-nor-testosteronu rozpuszcza się w temperaturze około 50°C w 3,5 ml pirydyno-4-aldehydu. Po staniu przez noc, odsącza się wytrącone kryształy i przemycza małą ilością eteru. Po wysuszeniu na powietrzu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 1,1 g substancji. Po przekrystalizowaniu z acetonu substancja posiada temperaturę topnienia $135-138^{\circ}\text{C}$. Widmo w ultrafioletcie wykazuje maksimum przy $240\text{ m}\mu$ (w etanolu), ($\epsilon = 19,000$).

Obliczono: C 75,56; H 8,19; N 3,87
Znaleziono: C 75,55; H 8,27; N 3,88

Przykład IX. Półacetal 19-nor-testosterono-17- α , α , β -trójchlorobutanalu.

2,7 g 19-nor-testosteronu dodaje się do roztworu 2,0 g α , α , β -trójchlorobutanalu w 10 ml bezwodnego benzenu, przy czym powstaje natychmiast klarowny roztwór. Po staniu przez $2-2\frac{1}{2}$ godziny w temperaturze pokojowej dodaje się 30 ml eteru i roztwór wlewa się do eteru naftowego. Po staniu przez chwilę substancja krystalizuje, odsącza się ją i przemycza małą ilością eteru naftowego. Po wysuszeniu na powietrzu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 1,6 g żądanej substancji. Widmo w ultrafioletcie wykazuje maksimum przy $240\text{ m}\mu$ (w etanolu), $\epsilon = 17,400$.

Obliczono: C 58,74; H 6,96; Cl 23,64
Znaleziono: C 58,56; H 7,09; Cl 23,71

Według postępowania opisanego w przykładzie III preparuje się półacetal 19-nor-testosterono-17-butylo-chloralu o temperaturze topnienia $133-136^{\circ}\text{C}$ i maksimum w widmie ultrafioletowym przy $240\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17,200$).

Obliczono: C 58,60; H 6,76; Cl 21,63
Znaleziono: C 58,69; H 6,88; Cl 21,48

Przykład X. Półacetal 19-nor-testosterono-17-chloralu (postać niżej topiąca się).

6,5 g 19-nor-testosteronu rozpuszcza się w 10 ml pirydyny, następnie dodaje się 10 ml bezwodnego chloralu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu czterech godzin, dodaje 80 ml wody i mieszanie kontynuuje się dalej w ciągu pół godziny. Fazę wodną dekantuje się z nad olejistej substancji, która wytrąca się i tę ostatnią przekrystalizowuje się z 15 ml acetonu. Otrzymane kryształy odsącza się i placek filtracyjny przemycza mieszaniną acetonu i eteru naftowego (1:1) i suszy. Związek ten ma temperaturę topnienia $169-172^{\circ}\text{C}$ i jest izomerem związku spreparowanego w przykładzie I.

Przykład XI. Octan 19-nor-testosterono-17-chloralopółacetalu (postać niżej topiąca się). Substancję spreparowaną w przykładzie X estryfikuje się według postępowania opisanego w przykładzie III. Otrzymana substancja po przekrystalizowaniu z octanu etylu ma temperaturę topnienia $132-135^{\circ}\text{C}$ i maksimum w widmie ultrafioletowym przy $240\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16,600$). $[\alpha]_D^{20} = +27,3^{\circ}$ w CHCl_3 .

Obliczono: C 56,96; H 6,30; Cl 22,95
Znaleziono: C 56,88; H 6,46; Cl 22,78

Związek ten jest izomerem związku opisanego w przykładzie III.

Przykład XII. Furanian półacetalu 19-nor-testosterono-17-chloralu (postać wyżej topiąca się). Substancję spreparowaną jak opisano w przykładzie X estryfikuje się jak opisano w przykładzie V, otrzymuje się przy tym żądany furanian o temperaturze topnienia $229-233^{\circ}\text{C}$ i maksimum w widmie ultrafioletowym przy $245\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 26,400$).

Obliczono: C 58,20; H 5,67; Cl 20,62
Znaleziono: C 58,16; H 5,72; Cl 20,54

Tak otrzymana substancja jest izomerem substancji opisanej w przykładzie V.

Przez odparowanie do suchości ługów macierzystych otrzymywanych we wspomnianym przykładzie V i przekrystalizowanie pozostałości z eteru można również otrzymać wyżej topiącą się postać furanianu półacetalu 19-nor-testosteronochloralu o temperaturze topnienia 221—226°C, która po przekrystalizowaniu substancji z 99% etanolu wzrasta do temperatury 229—233°C.

Przykład XIII. Półacetal 19-nor-testosterono-17-bromalu. W atmosferze azotu mieszając rozpuszcza się 2,7 g 19-nor-testosteronu z 5 ml bezwodnego benzenu i 3,2 g bromalu. Związek steroidowy rozpuszcza się natychmiast, lecz po 5 minutach mieszanina reakcyjna częściowo została się z powodu wytrącania się półacetalu. Wytrąconą substancję odsącza się i placek filtracyjny przemycywa małą ilością eteru. Po wysuszeniu i przekrystalizowaniu substancji z acetonu otrzymuje się półacetal o temperaturze topnienia 90—92°C.

Obliczono: C 43,26; H 4,90; Br 43,19

Znaleziono: C 43,03; H 5,08; Br 42,91

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 19-nor-testosteronu i ich estrów o wzorze 1, w któ-

rym R_1 oznacza grupę alifatyczną, która może zawierać jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy aromatyczne łącznie z grupą fenoksyłową lub grupy heterocykliczne, a R_2 oznacza grupę hydroksylową lub grupę estrową, znamienny tym, że 19-nor-testosteron poddaje się reakcji z aldehydem alifatycznym, który może zawierać jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy aromatyczne łącznie z grupą fenoksyłową, lub grupy heterocykliczne, albo z reaktywną pochodną aldehydu, przy czym otrzymuje się półacetal w postaci racematu albo w jednej lub dwóch jego postaciach izomerycznych, które wydziela się i oczyszcza, albo też o ile pożądanym jest ester, otrzymany półacetal poddaje się dalej reakcji z czynnikiem acylującym, przy czym otrzymuje się ester półacetalu w postaci racematu albo w jednej lub dwóch postaciach stereoizomerycznych, które wydziela się i oczyszcza, lub też rozdzielone postacie stereoizomeryczne wolnego półacetalu estryfikuje się indywidualnie.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako reaktywną pochodną aldehydu stosuje się wrodzian.

