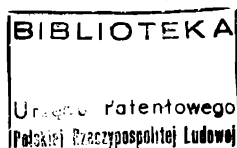


cotc 189/02



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 48037

Kl. 12 o, 25/07
Kl. internat. C 07 c

**Knud Abildgaard, trading as Lovens Kemiske
Fabrik ved A. Kongsted *)**

Ballerup, Dania

Sposób wytwarzania nowych pochodnych estradiolu

Patent trwa od dnia 6 lipca 1961 r.

Pierwszeństwo: 13 lipca 1960 r. (Wielka Brytania)

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych i mających zastosowanie terapeutyczne 17-półcetałi i estrów 17-półcetałi estradiolu i pochodnych estradiolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza podstawioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla zawierającą jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, R_2 oznacza grupę hydroksylową lub grupę estrową, R_3 oznacza wodór lub niższą nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową, korzystnie zawierającą nie więcej niż 3 atomy węgla, a R_4 oznacza grupę alkoksylową, grupę hydroksylową lub grupę estrową.

We wzorze gwiazdka przy atomie węgla grupy półcetałowej oznacza asymetryczny węgiel i wskazuje na brak symetrii w wymienionej grupie, wobec tego związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą istnieć w dwóch postaciach stereoizomerycznych.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Poul Borrevang.

W pewnych przypadkach zastosowanie sposobu według wynalazku daje w znacznej ilości obie postacie stereoizomeryczne, które mogą być rozdzielone i indywidualnie oczyszczone. W innych przypadkach jedną z dwóch możliwych postaci stereoizomerycznych wytwarza się w przeważającej ilości i otrzymuje się ją jako jedyny produkt reakcji.

Wymienione postacie stereoizomeryczne półcetału lub estru półcetału pochodnej estradiolu różnią się swymi temperaturami topnienia, a przy dalszym opisywaniu obu postaci, będą one odpowiednio oznaczane jako „postać niżej topiącą się” i „postać wyżej topiącą się”.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują wyższy lub niższy stopień aktywności estrogenicznej. Obie postacie stereoizomeryczne związku, wykazują w pewnych przypadkach różnice w działaniu estrogenicznym.

W celach terapeutycznych związki te mogą być podawane doustnie w postaci zastrzyków,

na przykład w postaci wodnej krystalicznej zawiesiny związku. Do tego celu szczególnie nadają się estry półcetali, ponieważ są one bardziej trwałe w obecności wody niż same półcetały.

Najkorzystniej jest stosować te związki w postaci zawiesiny lub roztworu w odpowiednim oleju. Do szczególnych celów terapeutycznych wspomniane wyżej preparaty farmaceutyczne mogą prócz tego zawierać inne pożądane składniki aktywne, jak na przykład pochodne testosteronu.

Stwierdzono, że o ile grupę 17-hydroksylową estradiolu lub pewnych jego pochodnych przekształci się w grupę półcetalową lub grupę estrową półcetalu, wykazują one wtedy działanie estrogeniczne trwające dłużej niż dotychczas znanych pochodnych estradiolu.

Określono to doświadczalnie na kastrowanych samicach szczurów, u których czas trwania rui, spowodowanej pojedynczym zastrzykiem rozważanej pochodnej, przyjęto jako miarę długotrwałości działania preparatu.

W doświadczeniach tych każde zwierzę z trzech grup kontrolnych otrzymało podskórny zastrzyk 500 μ g (mikrograma) cyklopentylopropionianu estradiolu, 100 μ g walerynianu estradiolu i 100 μ g dwupropionianu estradiolu, rozpuszczonego w oleju, a każde zwierzę z grupy testowej otrzymało podskórny zastrzyk 100 μ g dwuocanu estradiolu-17-chloralopółcetalu (postać niżej topiąca się) rozpuszczonego w oleju.

Liczby w poniższej tablicy wskazują ilość dni, po upływie których więcej niż 50% zwierząt w badanej grupie jeszcze miały objawy rui. Liczby te są dowodem dłuższego czasu działania dwuocanu półcetalu estradiolo-17-chloralu w porównaniu z odpowiednim działaniem znanych pochodnych estradiolu, użytych jako substancja testowa.

S u b s t a n c j a	Liczba dni, po upływie której więcej niż 50% zwierząt jeszcze miało objawy rui po jednym zastrzyku
Dwuocan półcetalu estradiolo-17-chloralu (temperatura topnienia 117—119 °C) 100 μ g w oleju	40
Cyklopentylopropionian estradiolu 500 μ g w oleju	0
Walerynian estradiolu 100 μ g w oleju	19
Dwupropionian estradiolu 100 μ g w oleju	15

Początkowe działanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku zależy w pewnym stopniu od zastosowanej postaci ich podawania. Tak więc, za pomocą dodatkowych doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że początkowe działanie dwuocanu półcetalu estradiolo-17-chloralu, gdy podaje się go podskórnie wynosi jedynie 40% działania obserwowanego przy podawaniu zwierzęciu dwupropionianu estradiolu. Działanie początkowe przy doustnym podawaniu wspomnianego półcetalu było dwukrotnie wyższe niż obserwowane u kontrolnej grupy zwierząt, którym podawano doustnie etinyloestradiol w takich samych dawkach. W związku z tym należy wspomnieć, że etinyloestradiol jest najlepszym lekiem estrogenowym dla podawania doustnego.

Według wynalazku estradiol lub jego pochodną o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i R_4 posiadają uprzednio podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze 3, w którym R_5 oznacza podstawioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla i zawierającą jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, przy czym otrzymuje się półcetal w jednej albo obydwu postaciach stereoizomerycznych, które wydziela się i oczyszcza. Jeżeli potrzebne są estry, otrzymany we wspomnianej reakcji półcetal, poddaje się następnie reakcji z czynnikiem acylującym. Postacie stereoizomeryczne wolnego półcetalu można ewentualnie rozdzielić przed estryfikacją, a estryfikację prowadzi oddzielnie dla każdej z tych postaci.

Wspomnianą reakcję można prowadzić w rozcieńczonym roztworze składników przez rozpuszczenie związku sterydowego w odpowiednim rozpuszczalniku na przykład benzenie, toluenie, chloroformie, eterze, dioksanie, pirydynie lub podobnych rozpuszczalnikach i dodaje się aldehyd. Jako rozpuszczalnik może być użyty także sam aldehyd.

Następnie mieszaninę pozostawia się w temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia na czas 1—24 godzin dla całkowitego ukończenia reakcji. O ile temperatura wynosi około 20°C reakcja może być całkowicie zakończona w ciągu kilku godzin lub po pozostawieniu przez noc.

Aldehyd może być dodawany w ilościach równoważnikowych lub z nadmiarem w stosunku do grupy 17-hydroksysterydu użytego jako materiał wyjściowy. W tym przypadku wolna grupa hydroksylowa obecna w położeniu 3—w cząsteczce sterydu nie reaguje z aldehydem. Aldehyd może być również stosowany w postaci

jednej z jego zdolnych do reakcji pochodnych, w tym celu szczególnie odpowiednie są wodziany.

Tak na przykład w sposobie według wynalazku chloral może być zastąpiony wodzianem chloralu.

Jeżeli reakcję prowadzi się jak opisano wyżej, steryd użyty jako materiał wyjściowy rozpuszcza się zwykle w mieszaninie reakcyjnej po krótkim wytrząsaniu. W toku reakcji półacetal może wytrącać się, lub może być wytrącony po zakończeniu reakcji przez dodatek do mieszaniny składnika, który ma zdolność zmniejszania rozpuszczalności produktu reakcji.

Gdy w wymienionej reakcji powstaje jedna z dwóch możliwych postaci w przeważającej ilości, mniejsza ilość drugiej postaci rozpuszcza się zwykle w mieszaninie reakcyjnej, z której wytrąca się półacetal, a otrzymany surowy półacetal oczyszcza się łatwo przez zwykłą krystalizację.

Jeżeli jednak reakcja daje duże wydajności obu postaci stereoisomerycznych, mogą one być rozdzielone na przykład przez poddanie surowego półacetalu dalszym krystalizacjom używając w tym celu odpowiednich rozpuszczalników, takich jak etanol, octan etylu, lub mieszanin tych rozpuszczalników z eterem naftowym, przy czym otrzymuje się przynajmniej jedną z dwóch możliwych postaci, w razie potrzeby drugą postać wydziela się przez odparowanie ługów macierzystych i oczyszczanie pozostałości.

Rozdzielenie obu postaci lub proces ich oczyszczania może być ułatwiony przez estyfikację wolnej grupy hydroksylowej, zawartej w grupie półacetalowej przed krystalizacją lub krystalizacjami, ponieważ niektóre z estrów półacetalu posiadają zdolność łatwiejszej krystalizacji niż odpowiednie wolne półacetale.

Grupami kwasowymi nadającymi się najlepiej jako składniki estrów półacetalu otrzymywanych sposobem według wynalazku są na przykład grupy: formylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, cyklopentylpropionylowa, benzoilowa, fenylopropionylowa, furoilowa, enantylowa, glicylowa, sukcylinowa, glutarylowa lub podobne grupy.

W szczególnej odmianie wynalazku estry półacetalu zawierające wolną grupę hydroksylową w położeniu 3— w cząsteczce sterydu mogą być otrzymywane przez zabezpieczenie wymienionej grupy hydroksylowej przed przeprowadzeniem estyfikacji przez przekształcenie jej w grupę łatwo rozkładającego się eteru, na przykład ete-

ru dwuhydropiranylowego, po czym można uwolnić grupę 3-hydroksylową bez uszkodzenia wytworzonego estru półacetalu.

Wynalazek objaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Półacetal estradiolo-17-chloralu. Do 2,5 g estradiolu dodaje się 10 ml bezwodnego chloralu. Po krótkim wytrząsaniu, otrzymuje się klarowny brunatnawy roztwór, który pozostawia się w temperaturze pokojowej na 17 godzin. Następnie roztwór wlewa się do wody i otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się eterem. Fazę eterową przemywa się 5 razy wodą, suszy Na_2SO_4 i eter oddestylowuje się w próżni na łaźni wodnej. Częściowo krystaliczną pozostałość rozpuszcza się, ogrzewając w octanie etylu, a po odstaniu w lodówce odsąca się wytrącone kryształy i przemywa małą ilością eteru naftowego. W procesie tym po wysuszeniu otrzymuje się 1,2 g substancji. Przez dodanie eteru naftowego do ługu macierzystego można otrzymać dalsze 0,6 g substancji. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu substancja wykazuje temperaturę topnienia 182—183°C. Widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 281 m μ (w etanolu), ($\epsilon = 2.100$).

Obliczono: C 57,22; H 6,00; Cl 25,34

Znaleziono: C 57,28; H 6,24; Cl 25,19

Przykład II. Dwuocetan półacetalu estradiolo-17-chloralu (Postać nisko topniejąca).

2,0 g półacetalu estradiolo-17-chloralu rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml suchej pirydyny i 6 ml bezwodnika octowego. Po staniu w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej, mieszaninę odparowuje się do suchości w próżni na łaźni parowej. Częściowo krystaliczną pozostałość rozpuszcza się przez ogrzewanie w etanolu i po odstaniu w lodówce odsąca się wytrącone kryształy i przemywa małą ilością metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 1,8 g substancji. Po przekrystalizowaniu z metanolu substancja posiada temperaturę topnienia 117—119°C.

Obliczono: C 57,21; H 5,80; Cl 21,11

Znaleziono: C 57,30; H 6,01; Cl 21,31

Przykład III Dwuocetan półacetalu estradiolo-17-chloralu.

130 g estradiolu traktuje się 520 g bezwodnego chloralu jak w przykładzie I. Po odparowaniu eteru, substancję nie przekrystalizowuje się z octanu etylu, lecz pozostałość ogrzewa się z benzenem. Po ochłodzeniu, otrzymuje się surowy półacetal estradiolo-17-chloralu o temperaturze topnienia 161—168°C w ogólnej ilości

174 g. Po dodaniu 500 ml bezwodnika octowego i 500 ml pirydyny, mieszaninę pozostawia się do następnego dnia w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje się w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, przy czym otrzymuje się 178 g o temperaturze topnienia 106—110°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 135 g wyżej wspomnianej substancji, która jest identyczna z substancją opisaną w przykładzie II. Temperatura topnienia 117—119°C. Przy odparowaniu ługu macierzystego, otrzymuje się 20 g substancji o temperaturze topnienia 155—158°C. Przekrystalizowanie z octanu etylowego podwyższa temperaturę topnienia do 161—162°C. Ta substancja jest wyżej topiącym się izomerem dwuoctanu półacetalu estradiolo-17-chloralu i jest identyczna z substancją otrzymywaną zgodnie z przykładem V.

Przykład IV. Półacetal estradiolo-3-octano-17-chloralu.

Do 1,4 g octanu estradiolu (otrzymanego przez redukcję estrooctanu za pomocą NaBH_4 w etanolu) dodaje się 0,7 g bezwodnego chloralu i po staniu przez 4 godziny w temperaturze pokojowej dodaje się eteru naftowego; wydzielającą się substancję odsącza się i suszy, przy czym otrzymuje się 1,4 g wyżej wspomnianej substancji o temperaturze topnienia 135—136°C.

Obliczono: C 57,22; H 5,89; Cl 23,03

Znaleziono: C 56,99; H 5,77; Cl 23,20

Przykład V. Dwuocetan półacetalu estradiolo-17-chloralu. (Postać wyżej topniejąca).

Półacetal estradiolo-3-octano-17-chloralu otrzymany jak opisano w przykładzie IV acetyluje się bezwodnikiem octowym w obecności pirydyny jak podano w przykładzie II. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się wyżej wspomnianą substancję o temperaturze topnienia 162—163°C.

Obliczono: C 57,21; H 5,80; Cl 21,11

Znaleziono: C 57,14; H 5,97; Cl 21,20

Przykład VI. Mrówczan półacetalu estradiolo-3-octano-17-chloralu.

1,5 g półacetalu estradiolo-3-octano-17-chloralu (otrzymanego jak opisano w przykładzie IV) rozpuszcza się w 7,5 ml pirydyny, następnie dodaje się sporządzoną przed 24 godzinami mieszaninę 4,5 ml bezwodnika octowego i 1,6 ml kwasu mrówkowego. Po staniu przez 5 godzin w temperaturze pokojowej, mieszaninę odparowuje się do suchości w próżni. Pozostałość przekrystalizuje się z metanolu, a następnie z etanolu.

Temperatura topnienia 164—166°C.

Obliczono: C 56,39; H 5,56; Cl 21,72

Znaleziono: C 56,48; H 5,54; Cl 21,85

Przykład VII. Półacetal estradiolo-3-benzo-esano-17-chloralu.

3,8 g benzoesanu-3-estradiolu dodaje się do roztworu 1,7 g bezwodnego chloralu w 10 ml suchego benzenu. Po wymieszaniu w ciągu około 30 minut otrzymuje się klarowny roztwór, który pozostawia się następnie w temperaturze pokojowej na 3 godziny. Po dodaniu 10 ml eteru naftowego roztwór zestala się. Po staniu przez 1 godzinę w lodówce substancję odsącza się i przeemywa mieszaniną 5 ml benzenu i 5 ml eteru naftowego i w końcu eterem naftowym. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się 4,3 g żądanej substancji. Przy rozpuszczeniu w octanie etylu i dodaniu eteru naftowego krystalizuje analitycznie czysty produkt o temperaturze topnienia 154—157°C. Widmo w ultrafioletcie wskazuje maksimum przy 232 m μ (w etanolu) ϵ = 18.000.

Obliczono: C 61,90; H 5,58; Cl 20,30

Znaleziono: C 62,02; H 5,58; Cl 20,26

Przykład VIII. Octan półacetalu estradiolo-3-benzo-esano-17-chloralu.

4,3 g półacetalu estradiolo-3-benzo-esano-17-chloralu spreparowanego w sposób opisany w przykładzie III rozpuszcza się w mieszaninie 12,5 ml suchej pirydyny i 12,5 ml bezwodnika octowego. Po staniu w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę odparowuje się do suchości w próżni na łaźni parowej. Częściowo krystaliczną pozostałość ogrzewa się z metanolem pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut i po staniu w lodówce substancję odsącza się i przeemywa małą ilością metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się tą metodą 3,8 g substancji. Po przekrystalizowaniu z 99% etanolu temperatura topnienia wynosi 131—138°C. Widmo w ultrafioletcie wykazuje maksimum przy 231 m μ (w etanolu), ϵ = 19.100.

Obliczono: C 61,55; H 5,52; Cl 18,79

Znaleziono: C 61,46; H 5,57; Cl 18,65

Przykład IX. Dwubenzo-esan półacetalu estradiolo-17-chloralu.

2 g półacetalu estradiolo-3-benzo-esano-17-chloralu (otrzymanego jak opisano w przykładzie VII) rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i do roztworu dodaje się kroplami, oziębiając lodem 1,4 ml chlorku benzoilu. Po staniu w ciągu 16 godzin w temperaturze + 2°C, dodaje się 50 ml

eteru oraz 50 ml octanu etylu. Fazę organiczną przemywa się następującymi wodnymi roztworami: 2×50 ml 4n H_2SO_4 , 50 ml H_2O , 2×50 ml oziębionego lodem 2n $NaOH$ i 3×50 ml H_2O ; po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym, roztwór odparowuje się w próżni do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu i przy chłodzeniu otrzymuje się kryształy o temperaturze topnienia $142-157^\circ C$ (substancja I). Po odparowaniu metanolu i ochłodzeniu otrzymuje się substancję II o temperaturze topnienia $116-128^\circ C$.

Substancję I przekrystalizowuje się z octanu etylu, przy czym otrzymuje się dwubenzoesan półacetalu estradiolo-17-chloralu (izomer wyżej topiący się) o temperaturze topnienia $177-178^\circ C$.

$[\alpha]_D^{20} = +6,3^\circ$ (chloroform).

Obliczono: C 65,02; H 5,30; Cl 16,94

Znaleziono: C 64,83; H 5,41; Cl 17,01

Substancję II przekrystalizowuje się z metanolu, przy czym otrzymuje się niżej topiący się izomer dwubenzoesanu półacetalu estradiolo-17-chloralu o temperaturze topnienia $122-126^\circ C$,

$[\alpha]_D^{20} = +38,5^\circ$ (chloroform).

Obliczono: C 65,02; H 5,30; Cl 16,94

Znaleziono: C 65,11; H 5,54; Cl 17,05

Przykład X. Dwubenzoesan półacetalu estradiolo-17-chloralu.

2 g półacetalu estradiolo-17-chloralu (otrzymano jak opisano w przykładzie I) poddaje się benzoilowaniu, jak opisano w przykładzie IX. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się kryształiczną pozostałość, która po przekrystalizowaniu z octanu etylu daje wysoko topiący się izomer o temperaturze topnienia $176-178^\circ C$, który jest identyczny z opisany w przykładzie IX.

Przykład XI. Dwumrówczan półacetalu estradiolo-17-chloralu.

2,4 g półacetalu estradiolo-17-chloralu spreparowanego jak opisano w przykładzie I rozpuszcza się w 12 ml pirydyny i następnie oziębia się do temperatury $0^\circ C$, dodaje się sporządzoną przed 16 godzinami mieszaninę 11,2 ml bezwodnika octowego i 4,2 ml kwasu mrówkowego. Po staniu w ciągu 5 godzin w temperaturze $+2^\circ C$, mieszaninę odparowuje się do suchości w próżni i pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, w ten sposób otrzymuje się 2,2 g wyżej wspomnianego związku o temperaturze topnienia $138-140^\circ C$.

Próbkę analityczną otrzymuje się przez przekrystalizowanie z 96% etanolu. Temperatura topnienia $142-143^\circ C$.

Obliczono: C 55,53; H 5,30; Cl 22,36

Znaleziono: C 55,53; H 5,45; Cl 22,57

Przykład XII. Dwufuranian półacetalu estradiolo-17-chloralu.

1,4 g półacetalu estradiolo-17-chloralu (otrzymanego jak opisano w przykładzie I) rozpuszcza się w 5 ml pirydyny i oziębia się do temperatury $0^\circ C$, następnie dodaje się kroplami 1,0 g chlorku 2-furoilu. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze $2^\circ C$ na 20 godzin; następnie dodaje się 50 ml octanu etylu + 50 ml eteru i roztwór wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem siarkowym, następnie z zimnym roztworem $NaOH$ i w końcu z wodą. Po wysuszeniu nad Na_2SO_4 roztwór odparowuje się w próżni do suchości, krystaliczną pozostałość krystalizuje się z metanolu i przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się wyżej wymienioną substancję o temperaturze topnienia $213-216^\circ C$, widmo w ultrafiolecie wykazuje maksimum przy 259 m μ ($=34.400$).

Obliczono: C 59,27; H 4,81; Cl 17,50

Znaleziono: C 59,12; H 4,84; Cl 17,65

Przykład XIII. Półacetal estradiolo-3-octano-17- α, α, β -trójchlorobutanalu.

2,4 g octanu-3-estradiolu dodaje się do roztworu 1,5 g α, α, β -trójchlorobutanalu w 15 ml bezwodnego benzenu i mieszaninę wytrząsa się aż do całkowitego rozpuszczenia, następnie mieszaninę pozostawia się na 3 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę następnie wlewa się do 75 ml eteru naftowego, substancję, która wydzieliła się, odsąca się i po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się wspomnianą wyżej substancję o temperaturze topnienia $171-175^\circ C$.

Obliczono: C 58,84; H 6,38; Cl 21,72

Znaleziono: C 58,96; H 6,49; Cl 21,54

Przykład XIV. Dwuoctan półacetalu estradiolo-17-butylochloralu.

Przez acetylowanie bezwodnikiem octowym półacetalu estradiolo-3-octano-17-butylochloralu rozpuszczonego w pirydynie jak podano w przykładzie II, otrzymuje się wyżej wymienioną substancję, która po przekrystalizowaniu z metanolu wykazuje temperaturę topnienia $144-147^\circ C$.

Obliczono: C 58,71; H 6,25; Cl 20,00

Znaleziono: C 58,57; H 6,38; Cl 20,16

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych estradiolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza podstawioną grupę alkilową, o 1-4 atomach węgla i zawierającą jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, R_2 oznacza grupę hydroksylową lub grupę estrową, R_3 oznacza wodór lub niższą nasy-

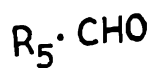
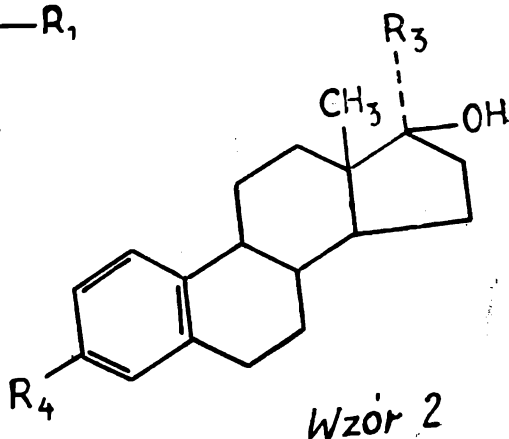
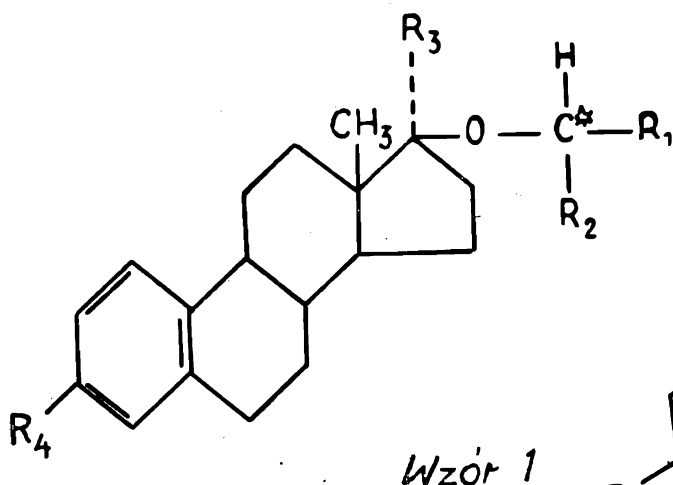
coną lub nienasyconą grupę alkilową, najlepiej zawierającą nie więcej niż trzy atomy węgla, a R_4 oznacza grupę alkoksy, grupę hydroksylową lub grupę estrową, znamienny tym, że estradiol lub jego pochodną o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem alifatycznym o wzorze 3, w którym R_5 oznacza podstawioną grupę alkilową, o 1—4 atomach węgla zawierającą jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, lub poddaje się reakcji z reaktywną pochodną wymienionego aldehydu, przy czym otrzymuje się półacetal w jednej lub dwóch postaciach stereoizomerycznych, który wydziela się i oczyszcza, albo jeżeli pożądane jest otrzymanie estru, poddaje się go dalej

reakcji z czynnikiem acylującym otrzymując przy tym ester półacetalu w jednej lub dwóch postaciach stereoizomerycznych, który wydziela się i oczyszcza, albo też rozdziela w pierw postacie stereoizomeryczne wolnego półacetalu, a po rozdzieleniu estryfikuje indywidualnie.

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

Knud Abildgaard, trading as
Lovens Kemiske Fabrik ved
A. Kongsted

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 3