



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.09.1972 (P. 157685)

Pierwszeństwo: 11.09.1971 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1977

MKP C07c 173/02

Int. Cl.² C07J 19/00

Twórcy wynalazku: Wolfgang Eberlein, Joachim Heider, Walter Kobinger, Willi Diederer

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych glikozydów nasercowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych glikozydów nasercowych, acylowanych w pozycji 3'' albo alkilowanych lub ketalizowanych w pozycji 3'' lub 4'' pochodnymi 22-fluorodigoksyny o ogólnym wzorze 1, w którym jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza niższy rodnik alkilowy, albo R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza alifatyczną grupę acylową o 1 — 4 atomach węgla, albo R_1 i R_2 razem oznaczają grupę o wzorze 2, w którym A i B oznaczają niższe rodniki alkilowe lub razem z leżącym pomiędzy nimi atomem węgla tworzą pierścień alicykliczny, albo jeden z symboli A i B oznacza atom wodoru.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez acylowanie, alkilowanie lub ketalizowanie związku o wzorze 3.

Proces acylowania grupy hydroksylowej w pozycji 3 grupy digitokscylowej znajdującej się w położeniu końcowym prowadzi się na drodze reakcji związku o wzorze 3 z estrem kwasu ortokarboksylowego i częścią kwasną hydrolizę otrzymanego cyklicznego 3'', 4''-estru kwasu ortokarboksylowego. Te cykliczne estry kwasów ortokarboksylowych wytwarza się przez estryfikowanie za pomocą nadmiaru odpowiedniego estru trójalkilowego kwasu ortokarboksylowego w obecności kwaśnego katalizatora, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

2

Jako kwaśne katalizatory stosuje się np. mocne kwasy nieorganiczne, takie jak kwas solny lub siarkowy, mocne kwasy organiczne, takie jak kwas p-toluenosulfonowy, metanosulfonowy lub trójchlorooctowy, kwasy Lewisa, takie jak kompleks eterowy trójfluorku boru, a także kwaśne wymiennicze jonowe. Szczególnie korzystnie stosuje się kwas czterofluoroborowy.

Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się np. dwumetyloglikol lub czterowodorofuran, a szczególnie korzystnie N-metylopirolidon. Reakcję prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika, korzystnie jednak w temperaturze pokojowej.

Stereospecyficzne otwarcie pierścienia utworzonego cyklicznego estru kwasu ortokarboksylowego, którego można nie wyodrębniać, dokonuje się przez działanie wodnym roztworem dowolnego kwasu o wartości pH 4 lub mniejszej, w środowisku rozpuszczalnika, np. jednego z wyżej wymienionych. Częściową hydrolizę prowadzi się korzystnie w ten sposób, że mieszaninę utrzymaną przy wytwarzaniu cyklicznego estru kwasu ortokarboksylowego traktuje się kwasem. W ten sposób otrzymuje się praktycznie biorąc wyłącznie związek mający w pozycji 3'' grupę acyloksylową.

Proces alkilowania związku o wzorze 3 prowadzi się za pomocą znanych środków stosowanych do alkilowania przy atomie tlenu, korzystnie za pomocą dwuazoalkanów, siarczanów dwualkilo-

wych lub halogenków alkilowych. Powstaje zawsze mieszanina 3^{'''} — i 4^{'''}-alkiloeterów, którą rozdziela się metodą chromatografii kolumnowej, chromatografii grubowarstwowej lub wielokrotne traktowanie odpowiednią mieszaniną rozpuszczalników.

Alkilowanie za pomocą dwuazoalkanu, korzystnie dwuazometanu, prowadzi się w obecności rozcieńczonego kwasu lub kwasu Lewisa w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze pokojowej, przy czym trwa ono kilka godzin. Jako rozcieńczony kwas stosuje się np. kwas czterofluoroborowy, a jako kwas Lewisa — izopropandian glinu, chlorek żelazowy, kwas borowy lub ester trójalkilowy kwasu borowego. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się korzystnie chlorek metylenu, dwumetyloformamid lub ich mieszaninę.

Reakcję związku o wzorze 3 z halogenkiem alkilowym lub siarczanem dwualkilowym prowadzi się w znany sposób, stosując 1 — 2 równoważniki tego związku, ewentualnie z dodatkiem środka wiążącego kwas, korzystnie $\text{Ba}(\text{OH})_2/\text{BaO}$.

Proces ketalizowania związków o wzorze 3 prowadzi się działając alifatycznym ketonem, korzystnie jednak działając dwualkoksyketalem, zwłaszcza dwumetoksyketalem odpowiedniego ketonu alifatycznego. Reakcję z dwualkoksyketalem prowadzi się w obecności katalitycznych ilości, kwasu, np. kwasu p-toluenosulfonowego lub kwasu solnego i ewentualnie w obecności śladów wody w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalniki stosuje się sam dwualkoksyketal lub odpowiedni wolny keton, ale można też stosować obojętne rozpuszczalniki organiczne, np. aromatyczne węglowodory. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej i trwa ona do kilku godzin.

Jeżeli jako środek katalizujący stosuje się wolny keton alifatyczny, wówczas reakcję prowadzi się w obecności środka odciągającego wodę, w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej, korzystnie w temperaturze 20 — 30°C i ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Jako środek odciągający wodę stosuje się korzystnie bezwodny siarczan miedziowy, ale można też stosować inne środki, np. kwas solny, kwas p-toluenosulfonowy, kwasy Lewisa, takie jak eterowy kompleks trójfluorku boru lub chlorek cynku, a także wymieniacze jonowe, np. Dowex 50. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się np. aromatyczne węglowodory, ale korzystniej jest stosować jako rozpuszczalnik nadmiar ketonu użytego do reakcji.

Stosowany jako produkt wyjściowy związek o wzorze 3 można wytwarzać przez zamknięcie pierścienia w 3β -[O-(3,4-dwu-O-acetylo- β -D-digitoksozylo (-) 1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-acetylo- β -D-digitoksozylo (-) 1 $\rightarrow$ 4)-(3-O-acetylo- β -D-digitoksozylo)]- 3β , 12 β , 14 β , 21-czterohydroksy-21-(2-dwuetylofosfono-2-fluoroacetylo)-20-keto-5 β -pregnanie w obecności zasady i następnie odszczepienie grup acetylowych.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują pozytywne izotropowe działa-

nie nasercowe. Poza tym przy podawaniu doustnym są bardzo dobrze wchłaniane i mają korzystny wskaźnik zanikania, co zmniejsza niebezpieczeństwo nagromadzenia się ich w organizmie i wywoływania objawów zatrucia.

Poniżej podano wyniki badania niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a mianowicie 22-fluoro-3^{'''}-acetylodigoksyny (związek A), 22-fluoro-3^{'''}, 4^{'''}-izopropylidenodigoksyny (związek B) i 22-fluoro-3^{'''}, 4^{'''}-cyklopentylidenodigoksyny, w porównaniu ze znanymi związkami, takimi jak α -acetylodigoksyna (związek D) i digoksyna (związek E).

1. Oznaczanie stopnia działania badanych glikozydów nasercowych przez mierzenie wymiany Na^+/K^+ w ludzkich krwinkach czerwonych.

Zasada badania. Wewnątrzkomórkowe stężenie jonów potasu K^+ w ludzkich krwinkach czerwonych jest w przybliżeniu 22 razy większe od stężenia plazmy, natomiast stężenie jonów sodu Na^+ wynosi tylko 0,15 stężenia plazmy. Przy składowaniu krwi w niskiej temperaturze, krwinki czerwone oddają jony potasowe, a pobierają jony sodowe. Jeżeli krwinki te przechowuje się następnie w ciągu kilku godzin w temperaturze 37°C, wówczas mechanizm przenoszenia ożywia się ponownie i krwinki pobierają jony potasowe i oddają jony sodowe. To aktywne przenoszenie jonów jest hamowane przez glikozydy nasercowe, przy czym miarą hamowania jest iloraz wewnątrzkomórkowych stężeń Na^+/K^+ [H.J. Schatzmann, Naunyn-Schmiedeberg Archiv. 263, 12 (1969)].

Sposób badania jest następujący:

Ludzką krew z żył krwiodawców z igieł strzykawek stosowanych do nakłuwania zbiera się w kolbie z heparyną i w ciągu 1 godziny odwirowuje. Po jednorazowym przemyciu krwinek czerwonych dopełnia się roztworem Tyrode'a, odpowiednio do hematoksytu 45 i zawiesinę komórek przechowuje w temperaturze 4 — 6°C. Po upływie 4 — 5 dni odwirowuje się, odrzucony roztwór Tyrode'a zastępuje świeżym, zimnym i na 1 ml użytej krwi dodaje 2 mg glikozy. Do 3 ml próbek dodaje się po 0,1 ml alkoholowego roztworu badanej substancji i inkubuje na łaźni wodnej w temperaturze 37°C w ciągu 4 godzin, po czym odwirowuje, odrzuca Tyrode'a i krwinki czerwone dwukrotnie przemycia szybko ochłodzonym roztworem chlorku choline o stężeniu 310 milimoli/litr, rozpuszcza krwinki czerwone w destylowanej wodzie i po odpowiednim rozcieńczeniu określa w roztworze zawartość jonów Na^+ i K^+ za pomocą fotometru płomieniowego.

W trzech próbkach krwinek czerwonych w roztworze Tyrode'a, bez inkubowania w temperaturze 37°C, po przemyciu roztworem chlorku choline, określa się zawartość jonów Na^+ i K^+ , otrzymując wyniki kontrolne, których wartość przyjmuje się za zero. Do 2 próbek dodaje się po 0,1 ml 48% alkoholu i określa w nich zawartość elektrolitu tak jak w próbkach z badaną substancją, po 4 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C. Wyniki te stanowią wartość porównawczą 4. Dla każdej próby oblicza się iloraz Na^+/K^+ . Obliczoną wartość porównawczą 0 przyjmuje się za wskaźnik hamo-

wania w 100%, a wartość kontrolną 4 przyjmuje się za wskaźnik hamowania wymiany Na^+/K^+ równy 0%. Różnicę pomiędzy ilorazem obliczonym dla badanej substancji i wartością kontrolną 4 wyraża się w procentach różnicy pomiędzy obiema wartościami kontrolnymi 0 i 4.

Ocena wyników. W układzie współrzędnych na osi rzędnych odkłada się liniowe wartości hamowania w procentach, a na osi odciętych odkłada się logarytmicznie wartości stężenia. Przez punkty pomiaru przeprowadza się prostą i graficznie ustala stężenie powodujące hamowanie w 50%, to jest HK_{50} . Z ilorazu HK_{50} dla substancji porównawczej i substancji badanej oblicza się skuteczność badanej substancji w stosunku do substancji porównawczej. Wyniki te są następujące:

Substancja	HK_{50} g/ml $\cdot 10^{-8}$
A	4,6
B	3,8
C	4,8
D	3,8
E	3,8

2. Oznaczanie stopnia resorpcji u szczurów przy podawaniu dojelitowym.

Stopień resorpcji przy podawaniu dojelitowym ustala się przez określanie w moczu szczurów jonów potasu K^+ według dawek, które przy stosowaniu dożylnym powodują takie same wydzielanie jonów K^+ jak przy stosowaniu doustnym w ciągu 2 godzin [Arch. Path. und Pharmacol. 233, 168 (1958)]. Wyniki prób są następujące:

Substancja	Wskaźnik resorpcji przy stosowaniu dojelitowym
A	36 %
B	65 %
C	80 %
D	43 %
E	48 %

3. Oznaczanie prędkości usuwania.

Glikozydy nasercowe powodują przedłużanie nasercowego działania adenozyiny u świnek morskich. Prędkość usuwania oblicza się w procentach średniej dawki śmiertelnej (MLD) na podstawie czasu, który upływa od chwili wstrzyknięcia nasercowego glikozydu do chwili gdy działanie adenozyiny na serce ponownie osiągnie wartość równą wartości kontrolnej [Brit. J. Pharmacol. 14, 174 — 178 (1959) i J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 119 (1955)]. Wyniki prób są następujące:

Substancja	Prędkość usuwania
A	15% MDL/godzinę
D	5,7% MDL/godzinę
E	4,0 MDL/godzinę

Wnioski. Wszystkie badane glikozydy nasercowe wykazują praktycznie biorąc jednakowo silne działanie na serce, ale związek A ma znacznie korzystniejszy wskaźnik zanikania niż znane związki D i E, zaś związki B i C przy podawaniu doustnym

są znacznie lepiej resorbowane niż wymienione znane związki.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach. Skrót KGHF stosowany przy podawaniu wartości R_t związków opisywanych w przykładach oznacza żel krzemionkowy H_t wytwarzany przez firmę Merck, Darmstadt.

Przykład I. 22-fluoro-3"-acetylodigoksyna

Do roztworu 0,5 g (0,62 milimola) 22-fluorodigoksyny w 6 ml N-metylopirolidonu i 6 ml estru trójetylowego kwasu ortooctowego dodaje się 1,2 ml podstawowego roztworu kwasu czterofluoroborowego, wytworzonego przez rozpuszczenie 0,1 ml 35% kwasu czterofluoroborowego w 19 ml eteru i 6 ml chlorku metylenu w temperaturze 0°C. Miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Następnie, w celu przestrzennie selektywnego rozdzielania otrzymanego ortoestru, mieszaninę reakcyjną traktuje się 3 ml 80% kwasu octowego i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, po czym rozcieńcza 50 ml octanu etylu, wytrząsa dwukrotnie z nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i przemycza wodą aż do uzyskania odczynu obojętnego.

Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wytrąca kilkakrotnie z mieszaniny metanolu z chloroformem za pomocą eteru. Otrzymuje się 160 mg produktu, co stanowi 30% wydajności teoretycznej.

Produkt topi się w temperaturze 214 — 216°C i jego wartość $R_t = 0,6/\text{KGHF}$, rozpuszczalnik-mieszanina octanu etylu z etanolem 9:1).

Przykład II. 22-fluoro-3"-propionylodigoksyna

Roztwór 0,8 g (1,0 milimol) 22-fluorodigoksyny w 9,6 ml N-metylopirolidonu i 9,6 ml estru trójetylowego kwasu ortopropionowego traktuje się 1,6 ml macierzystego roztworu kwasu czterofluoroborowego (patrz: przykład I) i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. W celu przeprowadzenia hydrolizy otrzymanego 3", 4"-ortoestru, mieszaninę reakcyjną traktuje się 4,8 ml 80% kwasu octowego i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 6 godzin.

Następnie rozcieńcza się 70 ml octanu etylu, wytrząsa trzykrotnie z nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i przemycza wodą do odczynu obojętnego, po czym suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z mieszaniny acetonu z eterem, otrzymując 330 mg 22-fluoro-3"-propionylodigoksyny, co stanowi 39% wydajności teoretycznej.

Produkt topi się w temperaturze 165 — 168°C i wykazuje wartość $R_t = 0,7$ (KGHF, rozpuszczalnik: mieszanina octanu etylu z etanolem 9:1).

Przykład III. 22-fluoro-3"-butyrylodigoksyna

Roztwór 0,8 g (1,0 milimol) 22-fluorodigoksyny w 9,6 ml metylopirolidonu i 9,6 ml estru trójetylowego kwasu ortomasłowego traktuje się 1,6 ml macierzystego roztworu kwasu czterofluoroborowego

(przykład I) i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym w celu rozszczepienia otrzymanego 3'', 4''-ortoestru do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4,8 ml 80% kwasu octowego i pozostawia na okres 6 godzin w temperaturze pokojowej.

Następnie rozcieńcza się 70 ml octanu etylu, dwukrotnie wytrząsa z nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i przemywa wodą do odczynu obojętnego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekształtówuje z mieszaniny acetonu z eterem, otrzymuje 350 mg (40% wydajności teoretycznej) 22-fluoro-3'', 4''-butyrylidenodigoksyny.

Produkt topi się w temperaturze 158–162°C i wykazuje wartość $R_f = 0,76$ (KGHF, rozpuszczalnik — octan etylu i etanol 9:1).

Przykład IV. 22-fluoro-3'', 4''-izopropylidenodigoksyna

Roztwór 0,8 g (1,0 milimola) 22-fluorodigoksyny w 12 ml acetonu i 12 ml 2,2-dwumetoksypropanu traktuje się 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego i 5 kroplami wody i miesza w ciągu kilku godzin w temperaturze 0°C. Przebieg reakcji kontroluje się metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Następnie dodaje się 40 ml octanu etylu, wytrząsa dwukrotnie z nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i przemywa wodą do odczynu obojętnego. Po wysuszeniu roztworu nad siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na 120 g żelu krzemionkowego G firmy Merck, zdezaktywowany 15%, eluując mieszaniną octanu etylu z benzenem 2:1 do 2,5:1.

W celu dalszego oczyszczenia produkt przekształtówuje się z mieszaniny chlorku metylenu z eterem. Otrzymuje się 650 mg 22-fluoro-3'', 4''-izopropylidenodigoksyny, co stanowi 78% wydajności teoretycznej. Produkt topnieje w temperaturze 235 — 237°C i wykazuje wartość $R_f = 0,66$ (KGHF, rozpuszczalnik — octan etylu i etanol 9:1).

Przykład V. 22-fluoro-3'', 4''-izopropylidenodigoksyna

Mieszaninę 0,8 g (1,0 milimola) 22-fluorodigoksyny, 70 ml acetonu i 5 g bezwodnego siarczana miedziowego wytrząsa się w temperaturze pokojowej w ciągu 8 godzin, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Następnie odsącza się siarczan miedzi, stosując acetylocelulozę jako pomocniczy środek w procesie filtrowania i przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatograficzną na kolumnie z żelu krzemionkowego (benzen i octan etylu 2:1), otrzymując 420 mg (50% wydajności teoretycznej) 22-fluoro-3'', 4''-izopropylidenodigoksyny. Produkt topi się w temperaturze 235 — 237°C.

Przykład VI. 22-fluoro-3'', 4''-cyklopentylidenodigoksyna

Roztwór 0,8 g (1,0 milimol) 22-fluorodigoksyny w 8 ml cyklopentanonu i 8 ml dwuetyloketalu cyklopentanonu traktuje się 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego i 5 kroplami wody i miesza w tem-

peraturze pokojowej w ciągu kilku godzin, kontrolując przebieg reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Następnie mieszaninę rozcieńcza się 50 ml octanu etylu, wytrząsa dwukrotnie z nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, przemywa wodą do uzyskania odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując mieszaniną chloroformu z acetonem w stosunku cd 6:1 do 4:1.

Otrzymuje się 230 mg (26% wydajności teoretycznej) 22-fluoro-3'', 4''-cyklopentylidenodigoksyny. Produkt topi się w temperaturze 217 — 218°C i wykazuje wartość $R_f = 0,5$ (KGHF, rozpuszczalnik — octan etylu).

Przykład VII. Eter 3'', i 4''-monometylowy 22-fluorodigoksyny

Do roztworu 0,8 g (1,0 milimol) 22-fluorodigoksyny i 0,4 g izopropandanu glinu w 70 ml dwumetyloformamidu i 15 ml chlorku metylenu dodaje się mieszając w ciągu 30 minut 150 ml 5% roztworu dwuazometanu w chlorku metylenu, po czym miesza w ciągu 4 godzin i następnie traktuje wodą i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Połączone wyciągi organiczne przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę izomerów.

Mieszaninę tę rozdziela się na izomery metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując kilkakrotne rozwijanie, kolejno za pomocą mieszaniny benzenu z octanem etylu 2:1, 1:1 i 1:4. Substancja w wyżej położonej warstwie chromatograficznej stanowi czysty eter 4''-metylowy 22-fluorodigoksyny.

Otrzymuje się 220 mg (25% wydajności teoretycznej) tego izomeru, którego wartość $R_f = 0,58$ (KGHF, rozpuszczalnik — mieszanina octanu etylu z etanolem 9:1). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego ($CDCl_3$, 6 MHz): S — $OCH_3 = 3,40$ ppm.

Z dolnej warstwy wyodrębnia się 110 mg (15% wydajności teoretycznej) eteru 3''-metylowego 22-fluorodigoksyny o wartości $R_f = 0,55$ (KGHF, rozpuszczalnik — octan etylu z etanolem 9:1), widmo magnetycznego rezonansu jądrowego ($CDCl_3$, 60 MHz): S — $OCH_3 = 3,44$ ppm.

Przykład VIII. 22-fluoro-3'', 4''-cykloheksylidenodigoksyna

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując 0,8 g (1,0 milimol) 22-fluorodigoksyny, 10 ml ketalu dwuetylocykloheksanonu i 15 ml cykloheksanonu. Otrzymuje się 310 mg (35% wydajności teoretycznej) produktu, którego wartość $R_f = 0,55$ (KGHF, rozpuszczalnik — octan etylu).

Do celów farmakologicznych związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów wytwarzanych znanymi metodami. Dawki jednostkowe tych związków wynoszą 0,125 — 2,00 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych glikozydów nasercowych o ogólnym wzorze 1, w którym jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza niższy rodnik alkilowy, albo R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza alifatyczną grupę acylową o 1 — 5 atomach węgla, albo R_1 i R_2 razem oznaczają grupę o wzorze 2, w którym A i B oznaczają niższe rodniki alkilowe lub razem z leżącym pomiędzy nimi atomem węgla tworzą pierścień alicykliczny, albo jeden z symboli A i B oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z estrem kwasu ortokarboksylowego i otrzymany cykliczny 3''', 4'''-ester kwasu ortokarboksylowego poddaje częściowej hydrolizie w obecności kwasu, albo związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z środkiem O-alkilującym, korzystnie z siarczanem dwualkilowym lub z halogenkiem alkilowym i otrzymaną mieszaninę 3'''- i 4'''-alkiloeterów rozdziela na drodze chromatografii kolumnowej, cienkowarstwowej lub wielokrotne traktowanie rozpuszczalnikami, albo związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z alifatycznym ketonem, korzystnie z dwualkoksyketalem alifatycznego ketonu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z estrem kwasu ortokarboksylowego prowadzi się w obecności kwaśnego katalizatora i obojętnego rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako kwaśny katalizator stosuje się kwas solny, siarkowy, p-toluenosulfonowy, metanosulfonowy, trójchlorooctowy lub kompleks eterowy trójfluorku boru albo kwaśny wymiennicz jonowy.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że

jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się N-metylopirolidon, dwumetyloglikol lub czterowodorofuran.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przestrzennie właściwe otwarcie pierścienia cyklicznego estru kwasu ortokarboksylowego przeprowadza się za pomocą dowolnego kwasu, w środowisku wodnym o wartości pH 4.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces alkilowania prowadzi się za pomocą dwuazoalkanu w obecności kwasu Lewisa lub rozcieńczonego kwasu w obojętnym rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako rozcieńczony kwas Lewisa stosuje się izopropyloglin, chlorek żelazowy, kwas borowy lub ester trójalkilowy kwasu borowego.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces alkilowania za pomocą halogenku alkilowego lub siarczanu dwualkilowego prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako środek wiążący kwas stosuje się mieszaninę wodorotlenku barowego i tlenku barowego.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z dwualkoksyketalem alifatycznego ketonu prowadzi się w obecności katalitycznych ilości kwasu, śladów wody i obojętnego rozpuszczalnika.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako kwas stosuje się kwas p-toluenosulfonowy.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z wolnym ketnem alifatycznym prowadzi się w obecności środka odciągającego wodę i obojętnego rozpuszczalnika.

13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że jako środek odciągający wodę stosuje się bezwodny siarczan miedziowy, kwas solny, kwas p-toluenosulfonowy, kompleks eteru z trójfluorkiem boru, chlorek cynku lub kwaśny wymiennicz jonowy.

