

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

Ed. SLUŻBOWY

69 567

Patent dodatkowy
do patentu

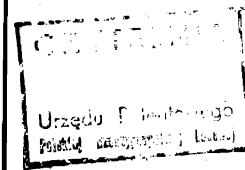
Kl. 12o, 25/04

Zgłoszono: 03.X.1968 (P 129 358)

Pierwszeństwo: 04.X.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 169/22

Opublikowano: 20.XII.1973



Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Niemiecka Republika
Federalna i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych estrów dehydroepiandrosteronu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów dehydroepiandrosteronu (3β -hydroksy-5-androsten-17-onu) z alifatycznymi kwasami karboksylowymi, zawierającymi 3–14 atomów węgla w reszcie estrowej.

Sposób ten opiera się na znanych metodach. Na przykład w celu wytworzenia tych nowych estrów dehydroepiandrosteron poddaje się reakcji z bezwodnikiem lub halogenkiem kwasowym w środowisku pirydyny, albo z kwasami w obecności środka kondensującego, na przykład karbodwuimidu, albo dehydroepiandrosteron estryfikuje się na drodze dłuższego ogrzewania z kwasem. Nowe estry otrzymać można również na drodze przeestryfikowania.

W reakcji przeestryfikowania jako związek wyjściowy stosuje się ester dehydroepiandrosteronu z kwasem karboksylowym i poddaje go reakcji ze stosownym kwasem, albo jako związek wyjściowy stosuje się wolny dehydroepiandrosteron i poddaje go reakcji z odpowiednim estrem stosowanego kwasu. Jako odpowiednie estry stosuje się estry powszechnie używane w reakcji przeestryfikowywania. Do korzystnych zaliczają się na przykład niższe estry alkilowe, takie jak ester metylowy lub etylowy.

Nowe estry, a zwłaszcza ester kwasu enantowego, otrzymane sposobem według wynalazku, są bardzo skutecznymi środkami w leczeniu dolegliwości związanych z okresem przekwitania, okresami bezpośrednio przed- i poklimakterycznymi, a więc na przykład stanów gorączkowych, skłonności do pocenia się, zawrotów głowy, bezsenności, częstoskurczu serca, bólów głowy i rozstrojów depresyjnych. Ponadto nadają się one do leczenia osteoporozy, starczego osłabienia słuchu, zaburzeń w ukrwieniu, chorób serca i stanów depre-

2

syjnych. Korzystne jest stosowanie tych związków równocześnie z estrogenami.

Wiadomo, że w hormonalnym leczeniu dolegliwości okresu przekwitania stosuje się często kombinację estrogenu i androgenu. Wadą tej metody leczenia jest to, że składnik androgenowy leku może wywołać u pacjentek zjawisko powstawania cech męskich, co komplikuje przebieg terapii.

Stwierdzono, że nowe estry dehydroepiandrosteronu, szczególnie jego ester z kwasem enantowym, otrzymane sposobem według wynalazku, wzmacniają działanie lecznicze estrogenu w stosunku do typowych dolegliwości okresu przekwitania, a przy tym nie wykazują w stosowanych dawkach ubocznego działania androgenowego, w szczególności zaś nie wywołują powstawania cech męskich. Ponadto związki wytwarzane sposobem według wynalazku nie wykazują także niekorzystnego ubocznego działania gestagenowego, estrogenowego, antyestrogenowego albo hamującego ośrodki centralne.

Jak już wspomniano, nowe estry stosuje się w terapii najkorzystniej w połączeniu z estrogenami. Środkami tego typu mogą być na przykład: estradiol, estriol, 1-hydroksyestradiol, estron, stylbenoestrol i ich pochodne. Związki te korzystnie jest stosować w postaci ich estrów.

Preparaty oparte na nowych estrach zawierają 0,5–10 mg, a najkorzystniej około 4 mg estrogenu, najlepiej walerianianu estradiolu i 50–500 mg, najkorzystniej 100–300 mg, estru dehydroepiandrosteronu, najlepiej jego estru z kwasem enantowym.

Preparaty te wstrzykuje się w zwykły sposób śródmięśniowo, najkorzystniej w postaci roztworów olejowych. W ce-

lu sporządzenia takiego roztworu substancje czynne rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, roztwór przesącza w warunkach sterylnych oraz napełnia nim ampułki w warunkach antyseptycznych. Szczególnie dogodne jest użycie rozpuszczalników typu olejów, na przykład oleju sezamowego albo rycynowego. W celu podwyższenia rozpuszczalności substancji farmakologicznie czynnych do roztworów olejowych dodaje się rozcieńczalnik, na przykład benzoenu benzylu. Oprócz wymienionych rozpuszczalników stosować można także oleje roślinne, takie jak olej lniany, olej z nasion bawełny, olej słonecznikowy, olej z orzeszków ziemnych, oliwę, olej pszeniczny i inne. Do omawianych celów nadają się również rozpuszczalniki syntetyczne, takie jak glikole, ester kwasu mlekowego, alkohol benzylowy i inne. Przytoczone przykłady rozpuszczalników nie wyczerpują oczywiście wszystkich możliwości, a każdy fachowiec jest w stanie dobrać odpowiedni rozpuszczalnik do określonych celów.

Nowe estry, otrzymane sposobem według wynalazku, mogą być stosowane także w postaci preparatów podawanych doustnie. W celu sporządzenia takich preparatów substancje farmakologicznie czynne miesza się ze zwykłe stosowanymi w farmacji nośnikami oraz składnikami poprawiającymi smak i nadaje się im pożądaną formę użytkową, na przykład formę tabletek, drażetek, pigułek lub inne.

Sposób według wynalazku ilustrują niżej podane przykłady.

Przykład I. 5 g dehydroepiandrosteronu rozpuszcza się w 20 ml pirydyny i po dodaniu 10 ml kwasu kapronowego całość utrzymuje się w ciągu 48 godzin w temperaturze otoczenia, po czym miesza ją z wodą i ekstrahuje z eterem. Roztwór produktu reakcji w eterze przemycia się kolejno rozcieńczonym kwasem siarkowym, wodą, rozcieńczonym roztworem węgla sodowego i ponownie wodą. Roztwór eterowy suszy się następnie siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Po dodaniu metanolu wypada oleisty produkt, który przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując kapronian dehydroepiandrosteronu o temperaturze topnienia 84–86°C z wydajnością 84%. Mieszaninę poreakcyjną można także przerabiać w sposób opisany w przykładzie II.

Przykład II. Mieszaninę 10 g dehydroepiandrosteronu, 40 ml pirydyny i 20 ml bezwodnika kwasu enantowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w łaźni wodnej. Dodaje się następnie około 10 ml wody i całość ogrzewa w ciągu dalszej pół godziny, po czym poddaje ją destylacji z parą wodną. Pozostałość ekstrahuje się eterem, a otrzymany ekstrakt przemycia kolejno rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, roztworem węgla sodowego i wodą. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i zatępi. Otrzymuje się 13,6 g surowego estru kwasu enantowego i dehydroepiandrosteronu o temperaturze topnienia 67–71°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu czysta substancja topnieje w temperaturze 70–72°C. Ten sam związek otrzymuje się po 48-godzinnej reakcji w temperaturze otoczenia.

Przykład III. Do mieszaniny 5 g dehydroepiandrosteronu i 10 ml pirydyny, chłodzonej na łaźni oziębiającej (–15 do –5°C), dodaje się roztwór 5 g chlorku kwasu undecylenowego w 20 ml benzenu i miesza całość w ciągu około 12 godzin. Mieszaninę wlewa się następnie do wody z lodem, ekstrahuje eterem, a z roztworem eterowym postępuje się w sposób opisany w przykładzie I. Produkt poddaje się chromatografii na silikażelu, otrzymując 3,5 g estru kwasu undecylenowego i dehydroepiandrosteronu w postaci oleju.

Przykład IV. Mieszaninę 5 g dehydroepiandrosteronu, 50 g kwasu kapronowego i 0,5 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się do temperatury około 150°C pod obniżonym ciśnieniem i destyluje powoli w ciągu 3 godzin. Nadmiar kwasu kapronowego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela chromatograficznie na tlenku glinowym. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się ester kwasu kapronowego i dehydroepiandrosteronu o temperaturze topnienia 84–86°C. Na identyczność otrzymanego produktu i substancji otrzymanej według przykładu I wskazuje temperatura topnienia ich mieszaniny.

Przykład V. Do roztworu 120,5 ml bezwodnika kwasu enantowego i 0,2 ml 70% kwasu nadchlorowego w 300 ml benzenu dodaje się w 100 g 3β-hydroksy-5-androsten-17-onu w ciągu 5 godzin, w atmosferze pozbawionej wilgoci oraz przy ciągłym mieszaniu. Temperatura mieszaniny wzrasta przy tym do około 30°C, a dodawany związek ulega rozpuszczeniu. Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 25°C, po czym dodaje się 200 ml wody i 25 ml pirydyny i miesza w ciągu około 16 godzin tak, aby uzyskać dobre wymieszanie wody i benzenu, a następnie destyluje z parą wodną. Odbiera się około 20 l wody. Po zakończonej destylacji mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 10°C, odsąca wytrącony osad, przemycia go wodą i suszy w temperaturze 50°C pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 138 g 3β-heptanoiloksy-5-androsten-17-onu o temperaturze topnienia 67,5–69°C, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 69–70°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych estrów dehydroepiandrosteronu z alifatycznymi kwasami karboksylowymi, zawierających 3–14 atomów węgla w reszcie estrowej, znamienny tym, że dehydroepiandrosteron estryfikuje się bezwodnikami kwasowymi lub chlorkami kwasowymi w obecności pirydyny albo też kwasami w obecności środków kondensujących, takich jak karbodiimidy, albo dehydroepiandrosteron estryfikuje się na drodze dłuższego ogrzewania z kwasem, albo ester dehydroepiandrosteronu i alifatycznego kwasu karboksylowego przeestryfikowuje się alifatycznym kwasem karboksylowym zawierającym 3–14 atomów węgla, albo dehydroepiandrosteron przeestryfikowuje się estrem alifatycznego kwasu karboksylowego zawierającego 3–14 atomów węgla.