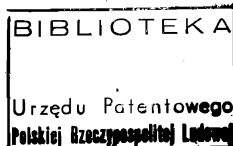


Opublikowane dnia 20 maja 1960 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 43235

Kl. 12 o, 25/04

Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne*)

Przedsiębiorstwo Państwowe
Jelenia Góra, Polska

Cofc 169/14

Sposób wytwarzania estrów testosteronu, zwłaszcza propionianu testosteronu

Patent dodatkowy do patentu nr 38752

Patent trwa od dnia 13 lipca 1959 r.

W opisie patentowym nr 38752 opisany jest sposób wytwarzania octanu testosteronu z wysoką wydajnością, bez wyodrębniania produktów pośrednich w ostatnich fazach procesu. Według tego sposobu jako produkt wyjściowy stosuje się octan dehydroepiandrosteronu, który po alkalicznej hydrolizie poddaje się reakcji utleniania w celu otrzymania odpowiedniego „dionu”. Ten ostatni ogrzewa się z ortomrówczanem etylu, przy czym otrzymuje się etylowy eter enolu androstendionu, który z kolei poddaje się redukcji za pomocą wodoru litowo-glinowego. Otrzymany etylowy

eter enolu testosteronu estryfikuje się bezwodnikiem octowym w pirydynie. Po wytrąceniu produktu reakcji wodą, otrzymuje się etylowy eter enolu octanu testosteronu, który bez osuszania poddaje się ogrzewaniu w zakwaszonym acetonie w celu przeprowadzenia rozpadu ugrupowania enol-eterowego i wytworzenia octanu testosteronu.

Dalsze badania wykazały, że sposobem opisanym w patencie nr 38752 można wytwarzać również inne estry testosteronu z wyższymi kwasami tłuszczowymi, jeżeli do procesu estryfikacji etylowego eteru enolu testosteronu zastosuje się bezwodniki kwasów tłuszczowych, których liczba atomów węgla jest wyższa od 2, zwłaszcza bezwodnik kwasu propionowego, prowadząc dalszy proces analogicznie do opisanego w patencie nr 38752.

Przykład. 1000 g octanu dehydroepiandrosteronu, o temperaturze topnienia 160—

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Edmund Kwiatkowski, mgr Przemysław Lenkowski, mgr Wojciech Łukasiewicz, mgr Mieczysław Medoń, Kazimierz Owsianik i mgr Zygmunt Zboński.

—172°C, ogrzewa się pół godziny do wrzenia, w roztworze 320 g wodorotlenku potasowego w 8 litrach metanolu, w atmosferze azotu. Następnie wlewa się do mieszaniny reakcyjnej 24 litry wody zawierającej 200 ml kwasu octowego. Po ochłodzeniu odsącza się i suszy, wytrącony dehydroepiandrosteron (850 g).

850 g dehydroepiandrosteronu rozpuszcza się w mieszaninie 25 litrów toluenu i 6,5 litra cykloheksanonu. Po, azeotropowym, osuszeniu reagentów dodaje się roztwór 340 g izopropylanu glinowego w 1,2 litra toluenu. Po częściowym ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się 10 litrów wody i oddestylowuje rozpuszczalniki organiczne z parą wodną. Wydzielony techniczny androstendion odsącza się, suszy w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem i za pomocą ekstrakcji związku organicznego benzenem oddziela domieszkę tlenku glinowego. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 720 g androstendionu o temperaturze topnienia 169—172°C. Otrzymany androstendion rozpuszcza się w 2,7 l benzenu, oddestylowuje 1,5 l rozpuszczalnika w celu usunięcia wilgoci i dodaje 440 ml ortomrówczanu etylu oraz roztwór 3,9 g chlorowodoru w 550 ml absolutnego etanolu. Całość ogrzewa się przez 2 godziny do słabego wrzenia, zobojętnia chlorowodor dodatkami pirydyny, oddestylowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się 1800 ml metanolu. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa metanolem i suszy na powietrzu. Alkoholowe ługi macierzyste zakwasza się kwasem solnym i rozcieńcza wodą, a zregenerowany w ten sposób androstendion poddaje się ponownie tej samej reakcji z ortomrówczanem etylu.

Otrzymuje się 660 g etylowego eteru enolu androstendionu o temperaturze topnienia 150—152°C.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 750 ml benzenu i dodaje 7 l absolutnego eteru etylowego.

Roztwór ten wkrapla się do zawiesiny 130 g wódorku litowoglinowego w 10 litrach absolutnego eteru etylowego, po czym ogrzewa się w ciągu 1½ godziny do wrzenia, wkrapla 480 ml octanu etylu, 1 litr nasyconego roztworu siarczanu sodowego i wysypuje 800 g bezwodnego siarczanu sodowego. Następnie odsącza się sole nieorganiczne, a roztwór eterowy zagęszcza do sucha.

Powstały techniczny etylowy eter enolu testosteronu zadaje się 5,2 l pirydyny i 3,7 l bezwodnika propionowego. Całość pozostawia się w atmosferze azotu do następnego dnia w temperaturze pokojowej. Dodaje się wówczas 10 kg drobno potłuczonego lodu i 10 litrów wody. Po stopieniu się lodu etylowy eter enolu propionianu testosteronu zostaje odsączony.

Wilgotny produkt przemywa się 2 l acetonu, a następnie zawiesza się w 6 l acetonu, dodając 300 ml wody i 120 ml kwasu solnego rozcieńczonego (1:1). Całość ogrzewa się do wrzenia, a następnie dodaje się 5 kg lodu i 5 l wody i odsącza się, po czym suszy w suszarce próżniowej propionian testosteronu. Otrzymuje się 640 g propionianu testosteronu o temperaturze topnienia 118—122°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów testosteronu, zwłaszcza propionianu testosteronu metodą według patentu nr 38752, znamieny tym, że do procesu estyfikacji etylowego eteru enolu testosteronu stosuje się bezwodniki kwasów tłuszczowych, których liczba atomów węgla jest wyższa od 2, prowadząc dalszy proces analogicznie do opisanego w patencie 38752.

Jeleniogórskie
Zakłady Farmaceutyczne
Przedsiębiorstwo Państwowe

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy