

Warszawa, 30 września 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



607c 169/02

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 27022.

Kl. 12 o, 25.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania estrów alifatycznych szeregu dwuhydroestrynowego.

Patent dodatkowy do patentu nr 26770.

Zgłoszono 13 marca 1937 r.

Udzielono 30 lipca 1938 r.

Pierwszeństwo: 20 listopada 1936 r. dla zastrz. I (Szwajcaria).

Najdłuższy czas trwania patentu do 2 czerwca 1953 r.

Z estrów alifatycznych szeregu dwuhydroestrynowego wspomniane są w literaturze jedno-, dwu- i trójocian estradiolu. Wykryto, że estry alifatyczne związków szeregu dwuhydroestrynowego, którego reszty kwasowe w przypadku jedno-estru zawierają więcej niż dwa, a w przypadku dwu- względnie trójestru razem więcej niż cztery względnie sześć atomów węgla, wykazują działanie trwalsze, przewyższające także działanie octanów. Przez odpowiedni dobór reszty kwasowej można dowolnie zmieniać czas trwania tego działania w pewnych granicach, co posiada doniosłe znaczenie do celów leczniczych.

Jest rzeczą wiadomą, że również i jednobenzoestan estradiolu wykazuje trwalsze działanie. Nie można jednak było w żadnym razie przewidzieć, aby nowe te estry alifatyczne posiadały również działanie trwalsze, przewyższające znacznie także działanie 3 - benzoestan estradiolu.

Związki według wynalazku niniejszego udaje się wytwarzać w sposób najrozmaitszy. Można np. związki szeregu dwuhydroestrynowego estryfikować bezpośrednio za pomocą odpowiednich alifatycznych środków acylujących częściowo przy jednej grupie hydroksylowej lub całkowicie przy wszystkich grupach hydroksylowych. Moż-

na również odpowiednie estry alifatyczne szeregu estrynowego początkowo redukować na jednoestry i te ewentualnie estryfikować dalej. Wreszcie można również całkowicie zestryfikowane związki szeregu dwuhydroestrynowego częściowo zmydlać.

Odpowiednimi środkami acylującymi są np. odnośne kwasy alifatyczne lub ich bezwodniki, haloidki lub estry z niższymi alkoholami. Użyte kwasy alifatyczne mogą mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony; mogą być nasycone lub nienasycone. Jako składniki kwasowe wchodzi w grę np. kwas propionowy, kwas masłowy, walerianowy, kwas kaprynowy, krotonowy, palmitynowy itd., ponadto również odpowiednie estry kwasu węglowego, jak np. ester metylowy, etylowy, propylowy, butylowy itd. kwasu węglowego. Mogą być stosowane również estry mieszane, jak również estry kwasów podstawionych, np. kwasów zawierających hydroksyl lub chlorowiec, jak np. kwas mlekowy.

Redukcję estrów estronowych przeprowadza się najkorzystniej np. za pomocą wodoru w obecności katalizatorów stosując, w celu uniknięcia odszczepiania reszt kwasowych, jako rozpuszczalnik estry tych kwasów z niższymi alkoholami alifatycznymi, zwłaszcza ester octowy.

Związkami szeregu dwuhydroestrynowego są np. estradiol, dwuhydroekwilenina i estriol; związkami zaś szeregu estronowego są np. estron, ekwilenina lub ekwilina.

Nowe te związki winny znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Przykład I. 2,2 części wagowych estradiolu ogrzewa się w ciągu pewnego czasu do 105°C w 12 częściach wagowych pirydyny i 9 częściach wagowych bezwodnika kwasu propionowego. Po ochłodzeniu rozcieńcza się masę reakcyjną powoli wstrząsając 300 częściami wagowymi wody, przy czym wykryształizowuje bezpośrednio propionian estradiolu. Po odstaniu przez pewien czas kryształ odsącza się, przemywa

1 n. kwasem siarkowym, wodą, nasyconym roztworem dwuwęglanu sodowego i ponownie wodą. Oczyszczanie uskutecznia się przez przekryształizowywanie z wodnego metanolu. Punkt topnienia 104 — 105°C.

Taki sam związek otrzymuje się również przez propionylowanie 3- lub 17 - propionianu estradiolu.

Przykład II. Mieszaninę 2,4 części wagowych estradiolu, 12 części wagowych pirydyny i 10 części wagowych bezwodnika kwasu *n* - masłowego ogrzewa się w ciągu pewnego czasu do 115°C. Następnie masę reakcyjną pozostawia się do ostygnięcia i zadaje mieszając 250 częściami wagowymi wody, przy czym wydziela się olej. Olej ten rozpuszcza się w eterze i przemywa kolejno 1 n. kwasem siarkowym, wodą, 1 n. roztworem sody i wodą. Wysuszony roztwór eterowy uwalnia się od rozpuszczalnika i pozostały olej destyluje w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem. Dwumaszlan estradiolu można rozpuścić i wydzielić z mieszaniny metanolu i wody. Topnieje on w temperaturze 64 — 65°C.

Przykład III. 2,3 części wagowych estradiolu ogrzewa się w ciągu pewnego czasu na kąpieli olejowej do 115°C z 12 częściami wagowymi pirydyny i 10 częściami wagowymi bezwodnika kwasu *n* - walerianowego. Ochłodzony roztwór zadaje się 250 częściami wagowymi wody, na skutek czego wydziela się olej, który rozpuszcza się w eterze. Oddzielony roztwór eterowy przemywa się kolejno 1 n. kwasem siarkowym, wodą, 1 n. roztworem sody i wodą, a następnie suszy. Rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość oczyszcza za pomocą destylacji w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany dwu-*n* - walerianian estradiolu tworzy żółtawy olej.

Przykład IV. 1,5 części wagowych estradiolu rozpuszcza się w 500 częściach wagowych 1 n. ługu sodowego i wstrząsając dodaje porcjami 6,7 części wagowych chlorku kaprylowego. Po upływie 20 minut

masę reakcyjną wyciąga się eterem i roztwór eterowy przemywa 1 n. ługiem sodowym i wodą. Po odpędzeniu rozpuszczalnika jednokaprynian estradiolu oczyszcza się przez traktowanie wodnym metanolem. Otrzymuje się go w postaci nisko topniejących kryształów.

Przykład V. Do roztworu 1,5 części wagowych estradiolu w 500 częściach wagowych 1 n. ługu sodowego dodaje się małymi porcjami wstrząsając energicznie 4,8 części wagowych chlorku palmitylowego. Po upływie pół godziny roztwór ten zakwasza się, ochładzając, wyciąga eterem i przemywa oddzielony roztwór eterowy 1 n. ługiem sodowym i wodą. Następnie eter oddestylowuje się, a pozostały jednopalmitynian estradiolu rozpuszcza się i wydziela z mieszaniny acetonu i wody. Punkt topnienia 70 — 71°C.

Przykład VI. Do roztworu 1,5 części wagowych estradiolu w 500 częściach wagowych 1 n. ługu sodowego wstrząsając dodaje się porcjami roztwór 5,2 części wagowych chlorku stearylowego w 5 częściach wagowych benzenu. Po ukończonej przemianie masę reakcyjną ochładzając zakwasza się słabo i wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się kilkakrotnie 5 n. ługiem sodowym oraz wodą i suszy. Jednostearan estradiolu pozostały po odpędzeniu rozpuszczalnika tworzy kryształy o punkcie topnienia 68 — 69°C. Można go przekrystalizować z acetonu.

Przykład VII. 1,5 części wagowych estradiolu rozpuszcza się w 15 częściach wagowych pirydyny i wstrząsając zadaje 4,5 częściami wagowymi chlorku kaprynowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia

się w spokoju w ciągu 12 godzin, następnie zadaje się 2 n. kwasem siarkowym i wstrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemywa się kolejno 1 n. kwasem siarkowym, wodą, 1 n. ługiem sodowym, 10% -owym roztworem sody i jeszcze raz wodą. Wysuszony roztwór eterowy zagęszcza się i pozostały w postaci oleju dwukaprynian estradiolu oczyszcza za pomocą destylacji w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania alifatycznych estrów estradiolu według patentu nr 26 770, znamienny tym, że związki szeregu dwuhydroestrynowego przeprowadza się za pomocą alifatycznych środków acylujących w jedno- względnie dwu - estry, których reszty kwasowe zawierają ogółem więcej niż dwa względnie cztery atomy węgla, albo w alifatycznych estrach estronu, w których reszta kwasowa zawiera więcej niż dwa atomy węgla, redukuje się grupę ketonową i utworzone jednoestry estradiolu ewentualnie za pomocą alifatycznego środka acylującego przeprowadza w dwuestry, których reszty kwasowe zawierają ogółem więcej niż cztery atomy węgla.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki szeregu dwuhydroestrynowego przeprowadza się odpowiednimi alifatycznymi środkami acylującymi w trójestry, których reszty kwasowe zawierają w sumie więcej niż 6 atomów węgla.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.