Warszawa, 14 grudnia 1937 r.

URZĄD PATENTOWY

C07C 169/10

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 25563. Kl. 12 o, 25.

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

Sposób wytwarzania estrów nasyconych albo nienasyconych oksyketonów typu androstan - 3 - on - 17 - olu.

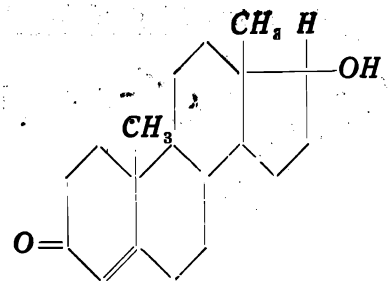
Zgłoszono 19 sierpnia 1936 r.
Udzielono 24 września 1937 r.
Pierwszeństwo: 5 października 1935 r. dla zastrz. 1; 13 czerwca 1936 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wykryto, że można otrzymywać nowe estry nasyconych albo nienasyconych oksyketonów typu androstan - *3* - on - *17* - olu, jeśli te oksy - ketony traktuje się środkami acylującymi, które zawierają więcej niż 2 atomy węgla w cząsteczce i które oprócz grupy, służącej do acylowania, są pozbawione grupy, posiadającej zdolność wytwarzania soli, albo grupy, dającej się przeprowadzać w grupę wytwarzającą sole.

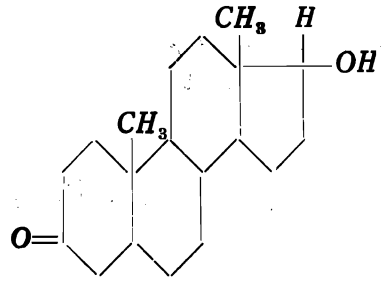
Od testosteronu i octanu testosteronu nowe te estry różnią się intensywniejszym działaniem. Estry wytworzone z kwasami tłuszczowymi począwszy od propionianu wykazują poza tym szczególnie intensywne działanie przy próbie na szczury.

Do acylowania można stosować zarówno same wolne kwasy, jak i ich bezwodniki, haloidki albo estry niższych alkoholi. Odpowiednimi składnikami kwasowymi są np.: kwas propionowy, kwasy masłowe, kwasy walerianowe, kwas kaprynowy, benzoesowy, krotonowy i t. d.

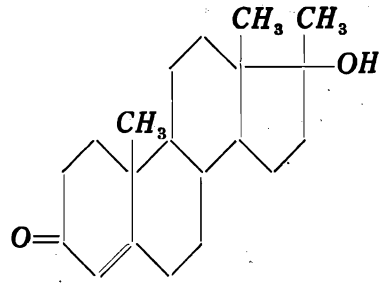
Jako materiały wyjściowe stosuje się np. następujące oksyketony: testosteron (Δ - *4,5* - androsten - *3* - on - *17* - ol) o wzorze:



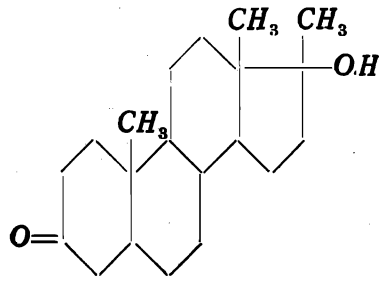
dwuhydro-testosteron (androstan - *3* - on - *17* - ol) o wzorze:



17 - metylo - testosteron (Δ - *4,5* - *17* - metylo - androsten - *3* - on - *17* - ol) o wzorze:



17 - metylo - dwuhydro - testosteron (*17* - metylo - androstan - *3* - on - *17* - ol) o wzorze:



Produkty, wytworzone według wynalazku niniejszego, zbadano następującymi metodami biologicznymi: kastrowane szczury otrzymały pierwszego i szóstego dnia doświadczeń po 1 g badanego związku. Szesnastego lub dwudziestego pierwszego dnia zabito zwierzęta doświadczalne i oznaczono wagę pęcherzyka nasiennego. Z poniższego zestawienia widać wyraźnie szczególnie dużą aktywność nowych tych produktów w porównaniu ze znanym testosteronem, jego octanem, jak również dwuhydrotestosteronem.

Badany związek	Ciężar pęcherzyka nasiennego w mg u szczura po 16 dniach	21 dniach
testosteron	15	14
dwuhydro - testosteron	15	14
17 - metylo - testosteron	16	14
17 - metylo - dwuhydro - testosteron	16	14
mrówczan testosteronu	61	46
octan „	89	33
propionian „	285	106
n - maślan „	375	320
izo - maślan „	334	135
n - walerianian „	400	514
kaprynian „	165	190
benzoesan „	113	170

Nowe te estry powinny znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Przykład I. 1 część wagową testosteronu rozpuszcza się w 4 częściach wagowych suchej pirydyny i ogrzewa z 1,5 części wagowych bezwodnika kwasu propionowego w ciągu półtorej godziny do 125°C, następnie masę tę wylewa się do wody i pozostawia przez pewien czas w spokoju, przy czym następuje krystalizacja. Masę krystaliczną odsącza się, przemywa wodą, suszy nad pięciotlenkiem fosforu, a po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się bezbarwny propionian testosteronu o punkcie topnienia 121 — 123°C.

Reakcję tę można przeprowadzić również w obecności innych zasad trzeciorzędowych albo nawet bez nich.

Przykład II. Roztwór 1 części wagowej testosteronu w 4 częściach wagowych pirydyny ogrzewa się z 2 częściami wagowymi bezwodnika normalnego kwasu masłowego w ciągu półtorej godziny na kąpieli olejowej do temperatury 125°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą i przez dłuższy czas pozostawia w spokoju, przy czym następuje krystalizacja. Związek wykrystalizowany odsącza się, przemywa wodą i suszy nad pięciotlenkiem fosforu. Krystalizuje się go z heksanu lub rozcieńczonego metanolu i otrzymuje się w ten sposób *n* - maślan testosteronu w postaci cienkich, lekko spilśnionych igieł o temperaturze topnienia 111 — 113°C.

Przykład III. Jedną część wagową testosteronu rozpuszcza się w 3 częściach wagowych suchej pirydyny i ogrzewa z 2 częściami wagowymi bezwodnika kwasu izo - masłowego w ciągu 2½ godzin do 125°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do ciepłej wody i nieco miesza, przy czym wkrótce następuje krystalizacja. Wówczas produkt wykrystalizowany odsącza się, przemywa wodą i suszy nad pięciotlenkiem fosforu. Po przekrystalizowaniu z heksanu albo rozcieńczonego acetonu otrzymuje się izo - maślan testosteronu w postaci igieł o temperaturze topnienia 134 — 136°C.

Przykład IV. Roztwór jednej części wagowej testosteronu w 3 częściach wagowych suchej pirydyny zadaje się na zimno jedną częścią chlorku normalnego kwasu walerianowego i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez czas dłuższy w temperaturze pokojowej. Następnie częściowo zakrzepłą masę wylewa się do mocno rozcieńczonego kwasu siarkowego, wyciąga eterem i przemywa roztwór eterowy rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem sody i wodą. Pozostałość po odparowaniu roztworu eterowego przekrystalizowuje się z heksanu i rozcieńczonego acetonu i otrzymuje w ten sposób *n* - walerianian testosteronu o punkcie topnienia 109 — 111°C.

Zamiast chlorku kwasu walerianowego można również stosować inny haloidek tego kwasu, jak np. bromek.

W podobny sposób otrzymuje się również izo - walerianian o punkcie topnienia 138 — 139,5°C.

Przykład V. Ogrzewa się równe części testosteronu i kwasu kaprynowego w atmosferze azotowej w ciągu 3 godzin do 200°C. Następnie produkt reakcji wyciąga się eterem, roztwór eterowy przemywa się roztworem sody i wodą i eter odparowuje. Pozostałość, krystalizującą po staniu w ciągu pewnego czasu, przekrystalizowuje się z absolutnego lub rozwodnionego alkoholu metylowego i otrzymuje w ten sposób kaprynian testosteronu o punkcie topnienia 55 — 57°C.

Przykład VI. 1,44 g testosteronu rozpuszcza się w absolutnej pirydynie i do tego roztworu dodaje powoli 1,0 g chlorku benzoylowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu kilku godzin w spokoju, po czym wylewa się ją do rozcieńczonego kwasu siarkowego, wyciąga eterem kilkakrotnie, przemywa połączone wyciągi eterowe kwasem rozcieńczonym, następnie ługiem rozcieńczonym, a wreszcie wodą. Pozostałość po odpędzeniu wysuszonego roztworu eterowego oczyszcza się przez przekrystalizowanie z heksanu i sublimację w próżni pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem albo tylko przez krystalizację, albo też tylko przez samą sublimację, otrzymując w ten sposób benzoesan testosteronu o punkcie topnienia 198 — 200°C.

Przykład VII. 0,5 części dwuhydro-testosteronu ogrzewa się mniej więcej do 100°C w 15 częściach wagowych suchej pirydyny i 5 częściach wagowych bezwodnika kwasu propionowego w ciągu półtorej

godziny, przy czym roztwór pozostaje prawie bezbarwny. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i pozostawia w spokoju przez pewien czas, przy czym natychmiast następuje krystalizacja. Powstałe kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy nad pięciotlenkiem fosforu. Po przekrystalizowaniu ich z heksanu otrzymuje się propionian dwuhydro-testosteronu o punkcie topnienia 120 — 121°C.

Zamiast pirydyny można z takim samym wynikiem zastosować inne zasady trzeciorzędowe, jak np. dwumetylo - anilinę.

W zupełnie podobny sposób otrzymuje się np. maślan, jak również *n* - walerianian dwuhydro - testosteronu.

Podobnie otrzymuje się także np. sześciohydro - benzoesan androstan - *3* - on - *17* - trans - olu o punkcie topnienia 165 — 166°C i sześciohydro - benzoesan - androstan - *3* - on - *17* - cis - olu o punkcie topnienia 136 — 137°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania estrów nasyconych albo nienasyconych oksyketonów typu androstan - *3* - on - *17* - olu, znamienny tym, że oksy - ketony te traktuje się środkami acylującymi, które zawierają więcej niż 2 atomy węgla w cząsteczce i które oprócz grupy, służącej do acylowania, są pozbawione grupy, posiadającej zdolność wytwarzania soli, albo grupy, dającej się przeprowadzać w grupę wytwarzającą sole.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że materiały wyjściowe traktuje się takimi środkami acylującymi szeregu tłuszczowego, których reszta kwasowa zawiera 3 do 12 atomów węgla w cząsteczce.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.
Zastępca: K. Czempiński,
rzecznik patentowy.

Druk L. Bogusławskiego i Ski, Warszawa.