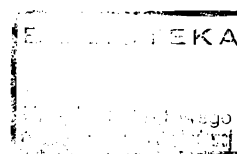


2 grudnia 1932 r.

CO7C 169³/12

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 16904.

Kl. 12 p 17.

Schering - Kahlbaum Aktiengesellschaft
(Berlin, Niemcy).

Sposób otrzymywania pochodnych acylowych hormonów płciowych.

Zgłoszono 16 listopada 1931 r.

Udzielono 13 września 1932 r.

Wykryto, że zarówno hormon płciowy żeński (folikulina) jak i męski (testykulina) można przeprowadzić zapomocą środków acylujących, jak chlorek acetylowy, chlorek benzoylowy, chlorek stearylowy i podobne chlorki kwasowe w odpowiednie pochodne acylowe.

Hormony, użyte jako materiał wyjściowy, można otrzymać metodami znanymi z moczu lub z odpowiednich gruczołów rozrodczych. Badanie skuteczności preparatów hormonu żeńskiego uskutecznia się najkorzystniej według próby Allen-Doisy'ego (Journal of American Medical Association (1923) tom 81 str. 819), badanie zaś preparatów hormonu męskiego korzystnie jest prowadzić metodą Schoeller'a i

Gehrke'go (Wiener Archiv für innere Medizin, tom 21 str. 329).

Pochodne acylowe, otrzymywane zapomocą acylowania hormonów, stanowią produkty oleiste, w stanie zaś czystym krystaliczne, łatworozpuszczalne w rozpuszczalnikach tłuszczów i olejów. Rozpuszczone w oleju względnie w oleju sezamowym, preparaty te dają się łatwo zastrzykiwać.

Podczas gdy przy użyciu hormonu w stanie naturalnym po przerwaniu zastrzykiwań działanie hormonu szybko ustaje i już po dwóch dniach zanika zupełnie, to acylowane preparaty hormonu żeńskiego oraz męskiego odznaczają się bardzo długo trwającym działaniem, które trwa kilka tygodni po przerwaniu zastrzykiwań. Zanik całko-

wity działania następuje dopiero po upływie dwóch mniej więcej tygodni. To przedłużenie działania posiada dla praktycznego stosowania hormonu nadzwyczaj doniosłe znaczenie, gdyż wskutek tego można posilkować się trwałem działaniem hormonu, jakie występuje w organizmie żyjącym, podczas gdy przez zażycie hormonu nieacylowanego osiąga się tylko efekt jednorazowego działania pobudzającego. Zapomocą wprowadzenia mniejszych ilości acylowanego hormonu osiąga się więc takie samo działanie jak i zapomocą większych ilości hormonu nieacylowanego, co daje tę korzyść, iż nie trzeba tak często robić zastrzykiwań. Przy stosowaniu doustnem produktów, otrzymanych według niniejszego sposobu, w celu osiągnięcia takiego samego działania, jak przy zastrzykiwaniu, potrzeba 5-ciokrotnie większej ilości substancji.

Przykład I. 20 mg hormonu męskiego otrzymanego z 50 kg moczu po zarobieniu wodą poddaje się w lejku rozdzielczym działaniu 20 mg chlorku stearylowego, przyczem należy baczyć, dodając ługu sodowego, aby odczyn mieszaniny pozostawał alkalicznym przy próbie na fenolftaleinę. Po ukończeniu acylowania zakwasza się i mieszaninę wyciąga eterem naftowym. Po odparowaniu eteru naftowego pozostaje pochodna stearylowa hormonu w postaci białych kryształów, łatwo rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach tłuszczów i olejów. Preparat rozpuszczony w tłustym oleju jak np. w oleju sezamowym, w oliwie i t. d. daje się zastrzykiwać. W przeciwieństwie do odpowiednich ilości hormonu niezestryfikowanego, który działa w ciągu tylko 2 — 3 dni, skutek produktu w myśl wynalazku zostaje przedłużony o dni 14.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I i stosując zamiast chlorku stearylowego chlorek benzoylowy, otrzymuje się pochodną benzoylową hormonu męskiego. Pod względem swych właściwości i działania odpowiada ona opisanemu w przykła-

dzie I stearynianowi, tylko przedłużenie działania przejawia się jeszcze wyraźniej.

Przykład III. 5 g otrzymanego z moczu męskiego preparatu hormonowego ogrzewa się do wrzenia (około 140°C) z 25 cm^3 bezwodnika kwasu octowego pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny, przyczem hormon rozpuszcza się całkowicie. Nadmiar bezwodnika kwasu octowego oddestylowuje się i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni. Przy 0,01 mm ciśnienia między 80 — 140°C przechodzi żółtawy olej, zawierający acylowany hormon męski.

Przykład IV. Dobrze oczyszczony preparat hormonu żeńskiego otrzymany jedynym ze zwykłych sposobów i zawierający w gramie około 1 miliona jednostek mysich, rozpuszcza się w pirydynie i roztwór zadaje ilością chlorku kwasu palmitynowego równą ilości hormonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez czas pewien w temperaturze 50 — 60°C , pozostawia do ochłodzenia, poczem wprowadza do rozcieńczonego kwasu solnego, przyczem wydziela się preparat acylowany. Po oddzieleniu w sposób znany od ługu macierzystego stanowi on półtwardą brunatną masę. Wydajność równa się prawie ilości użytego materiału wyjściowego. Skoro stosować jako materiał wyjściowy krystaliczny hormon żeński, to otrzymuje się eter palmitynowy w postaci pięknych kryształów o punkcie topliwości 79°C .

Przykład V. Mieszaninę, składającą się z 1 części hormonu żeńskiego, zawierającą w gramie około 1 miliona jednostek mysich, i z 2 części kwasu stearynowego, do którego dodano bardzo nieznaczną ilość (śląd) 50%-ego kwasu siarkowego, ogrzewa się na kąpieli wodnej w ciągu kilku godzin. Po ukończonej reakcji mieszaninę rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze sodu i produkt wydzielony oddziela od roztworu mydła zapomocą eteru. Po ulotnieniu się eteru otrzymuje się półtwardą masę o barwie brunatnawej. Wydajność równa się

prawie ilości użytego materiału wyjściowego.

Podobne pochodne acydylowe można otrzymywać również z kwasów nienasyconych jak kwasu krotonowego, kwasu olejowego i t. d.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania pochodnych acy-

lowych hormonów płciowych, znamienny tem, że wymienione hormony traktuje się środkami acylującymi, np. chlorkami lub bezwodnikami kwasów.

Schering-Kahlbaum
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.