

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 NOVEMBRA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14411

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje novih estera estradiola, koji su supstituirani mešovito alifatično-aromatično.

Dopunski patent uz osnovni patent broj 14193.

Prijava od 15 oktobra 1937.

Važi od 1 maja 1938.

Naznačeno pravo prvenstva od 16 decembra 1936 (Švajcarska).

Najduže vreme trajanja do 31 januara 1953.

Nadeno je da se mogu postići novi mešovito alifatno — aromatično supstituirani esteri estradiola sa naročitim protrahiranim dejstvom, kada se aromatična odn. alifatična sredstva za acetiliziranje sa više od dva ugljenikova atoma puste da utiču na estradiol, čija je jedna hidrok-silna grupa supstituirana alifatičnim radikali-ma kiselina se više od dva ugljenikova atoma odn. aromatičnim radikalima kiselina.

Podesna sredstva za acetiliranje su n. pr. same dotične kiseline odn. njihovi anhidridi, halogenidi ili esteri sa nižim alkoholima ili takode odgovarajući ketoni. Upotrebljene alifatične kiseline mogu imati pravi lanac ili razgranati lanac i mogu biti zasićene ili nezasićene. Kao komponente kiselina dolaze u obzir n. pr. benzoeva kiselina, toluilne kiseline, propionska kiselina, maslene kiseline, krotanske kiseline, valerijanske kiseline, kapronske kiseline, enantske kiseline, kaprilska kiselina, pelargonska kiselina, kaprinska kiselina, laurinska kiselina, miristinska kiselina, palmitinska kiselina, stearinska kiselina i t. d. zatim takode podesni esteri ugljene kiseline. Mogli bi doći u obzir i esteri sa supstituiranim kiselinama, n. pr. kiseline, koje sadrže hidroksila ili halogena kao n. pr. salicilska kiselina, mlečna kiselina i slično.

Kada se kastriranim ženkama pacova

injecira n. pr. u dva uzastopna dana po 25 mikrograma n. pr. nekog mešovitog estradiol-di-estera rastvorenog u 0,5 cm³ sezamovog ulja pa se uzimanjem krase sa vagine utvrđuje trajanje estrusa, onda se može ustanoviti da poznati estradiol-3-monobenzoat dejstvuje samo za vreme od 15 dana međutim trajanje estrusa n. pr. kod 3-benzoat-17-propionata, kod 3-benzoat-17-n-butirata, i kod 3-benzoat-17-n-valeriana iznosi 120 dana.

Ova nova jedinejnja služe za terapijsku upotrebu.

Primer 1.

1,5 dela estradiol-3-monobenzoata sa 10 delova piridina i 5 delova anhidrida propionske kiseline zagreju se u uljanoj kupki neko vreme na 100—105°. Posle hlađenja doda se polako 300 delova vode pa se time estradiol-3-benzoat-17-propionat već u vrlo čistom obliku dovodi do kristalizacije. Procedeni kristalizat se potom uzastopce ispira $\frac{n}{1}$ rastvorom vode, vodom,

$\frac{n}{1}$ hlorovodoničnom kiselinom pa opet vodom. Dalje čišćenje vrši se n. pr. kristalizacijom iz aceton-alkohola. Dobijeni estradiol-3-benzoat-17-propionat ima tačku topljenja F 167—168°.

Ova se reakcija može izvesti i u pri-

sustvu drugih terciarnih baza kao n. pr. dimetilanolina, kinolina i sličnog a i bez ovakvih baza.

Kao sredstvo za acetiliranje može se upotrebiti n. pr. i propionska kiselina eventualno u prisustvu nekog kondenzacijskog sredstva.

Na potpuno analogni način može se n. pr. prolazeći od estradiol-3-benzoata odn. 17-u-butirata dobiti estradiol-3-benzoat-17-n-butirat sa F 128—129⁰. Potpuno na sličan način dobija se i estradiol-3-benzoat-17-n-valerianat sa F 133—133,5⁰ a i odgovarajuće mešovite estere koji su supstituirani u 17-položaj u n. pr. radikalom kaprinata, stearata ili palmitata.

Primer 2.

2,0 dela estradiol-3-monopropionata sa F 125—126⁰ rastvore se u 13 delova piridina pa se pri mešanju doda 1,3 dela benzoil-hlorida. Posle 12-časovnog stajanja pri temperaturi sobe dodaju se 300 delova vode pa izdvojeno ulje prelazi u eter. Odvojen eterički rastvor ispere se vodom, $\frac{n}{1}$ sodom, vodom, $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom

pa opet vodom te se osuši pomoću natriumsulfata. Posle uklanjanja rastvarača ostaje estradiol-3-propionat-17-benzoat kao kristalinska supstanca, koja se može ponovo kristalisati iz rastvora aceton-alkohola i vode. F 165—166⁰.

Umesto benzoil-hlorida može se podjednako dobro upotrebiti i neki drugi halogenid kiseline kao n. pr. bromid.

Isto se jedinjenje dobija i tretiranjem estradiol-17-monobenzoata pomoću nekog sredstva za propioniliranje. Na potpuno sličan način polazeći od estradiol-3-butirata odn. -17-benzoata dobija se estradiol-3-butirat-17-benzoat sa F 141,5—142⁰.

Patentni zahtev:

Postupak za spravljanje novih estera estradiola, koji su supstituirani mešovito alifatično-aromatično, naznačen time, što se na estradiol, čija je jedna hidroksilna grupa supstituirana alifatičnim radikalima kiselina sa više od dva ugljenikova atoma, puste da utiču automatična odn. alifatična sredstva za acetiliranje sa više od dva ugljenikova atoma.

Ukupno je iz ovog postupka dobijen mešovito alifatično-aromatično jedinjenje, koje se kristalno razdvaja od estradiola i drugih supstanci. Ovo jedinjenje može se koristiti kao sredstvo za acetiliranje estradiola.

Primer 1.
1,5 dela estradiol-3-monopropionata sa F 125—126⁰ rastvore se u 13 delova piridina pa se pri mešanju doda 1,3 dela benzoil-hlorida. Posle 12-časovnog stajanja pri temperaturi sobe dodaju se 300 delova vode pa izdvojeno ulje prelazi u eter. Odvojen eterički rastvor ispere se vodom, $\frac{n}{1}$ sodom, vodom, $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom

Ukupno je iz ovog postupka dobijen mešovito alifatično-aromatično jedinjenje, koje se kristalno razdvaja od estradiola i drugih supstanci. Ovo jedinjenje može se koristiti kao sredstvo za acetiliranje estradiola.

Primer 2.
2,0 dela estradiol-3-monopropionata sa F 125—126⁰ rastvore se u 13 delova piridina pa se pri mešanju doda 1,3 dela benzoil-hlorida. Posle 12-časovnog stajanja pri temperaturi sobe dodaju se 300 delova vode pa izdvojeno ulje prelazi u eter. Odvojen eterički rastvor ispere se vodom, $\frac{n}{1}$ sodom, vodom, $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom