

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 AVGUSTA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14193

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje novih alifatičnih estera dihidroestrin-reda.

Prijava od 28 jula 1937.

Važi od 1 februara 1938.

Naznačeno pravo prvenstva od 20 novembra 1936 (Švajcarska).

Od alifatičnih estera dihidroestrin-reda su u literaturi pomenuti samo monoacetat i diacetat estradiola i triacetat estriola. Sad je nadeno, da takvim alifatičnim esterima jedinjenja dihidroestrin-reda, čiji ostaci kiseline u slučaju monoestera sadrže više od tri ili u slučaju diestera odnosno triestera ukupno više od četiri odnosno šest C-atoma, pripada naročito protrahirano dejstvo, koje prevazilazi dejstvo odgovarajućih acetata. Podesnim izborom ostataka kiseline može se trajanje dejstva u izvesnim granicama proizvoljno menjati, što je od velikog značaja za terapijske ciljeve.

Bilo je poznato, da i 3-monobenzoatu estradiola pripada izvesno protrahirano dejstvo. Ali se ni na koji način nije moglo unapred predvideti, da se po ovom postupku mogu izvoditi jedinjenja, koja daleko nadmašuju 3-monobenzoat u odnosu na trajanje dejstva.

Ako se kastriranoj ženki pacova n. pr. u dva jedan za drugim sledejuća dana ubrizga po 25 γ n. pr. estradiolestera, rastvorenog u 0,5 cm³ sezamovog ulja, i ako se vaginalnim skidanjima ustanovi trajanje estrusa, to se pokazuje, da 3-monobenzoat, 17-monoacetat kao i diacetat dejstvuju samo 15—19 dana dugo (3-monoacetat čak samo 3 dana). Naprotiv trajanje estrusa iznosi n. pr. kod 17-mono-n-butirata 27, kod dipropionata 60, kod 3-monokaprinata kao i 3-monopalmitata 76, kod divalerianata 80, kod 3-monostearata 81, kod 17-monovalerianata 87 i kod dio-

aprinata čak 150 dana.

Za spravljanje novih estera se jedinjenja dihidroestrin-reda esteruju parcijalno ili potpuno sa podesnim alifatičnim sredstvima za acilisanje reda monokarbonkiseline.

Na isti način substituisani diester odnosno triester dobija se na po sebi poznat način. 3-monoesteri se podesno izvode po metodi Schotten-Baumann. Ako se radi u odsustvu alkalija pod opreznim reakcionim uslovima, to uspeva naročito kod upotrebe slobodnih kiseline ili njihovih anhidrida da se dobiju 17-monoester odnosno 16, 17-diester. Daljim esterovanjem parcijalno esterovanih jedinjenja sa istim odnosno drukčijim sredstvima za acilisanje mogu se izvoditi na isti način odnosno pomešano substituisani diesteri odnosno triesteri.

Podesna acilišuća sredstva su n. pr. same dotične alifatične kiseline ili njihovi anhidridi, halogenidi ili esteri sa niskim alkoholima (preesterovanje) ili i odgovarajući keteni. Srodne alifatične kiseline mogu biti sa pravim lancem ili razgranate, zasićene ili nezasićene. Kao komponente kiseline dolaze u obzir n. pr. propionska kiselina (kod poliestera), buterne kiseline, kroton-kiseline, valerian-kiseline, kapron-kiseline, enant-kiseline, kaprilkiseline, pelargon-kiselina, kaprin-kiselina, laurin-kiselina, miristin-kiselina, palmitin-kiselina, stearinska-kiselina i t. d., dalje i podesni esteri ugljene kiseline. Od važnosti su i esteri sa substituisanim kiselinama n. pr.

hidroksilnim kiselinama ili kiselinama, koje sadrže halogenā kao n. pr. mlečna kiselina. Kod mešovutih estera može jedna od komponenata kiseline biti n. pr. i mravlja kiselina ili sirćetna kiselina.

Pod jedinjenjima dihidroestrin-reda se ovde razumeju n. pr. estradiol, dihidroekvilenin ili estriol.

Nova jedinjenja treba da imaju terapeutičku primenu.

Primer 1. — 2,2 dela estradiola se u 12 delova piridina i 9 delova anhidrida propionske kiseline zagrevaju za izvesno vreme na 105°. Po hladenju se lagano uz mućenje razblažuje sa 300 delova vode, pri čemu direktno kristalizuje estradiol-dipropionat. Posle izvesnog stajanja se kristali izdvajaju filtriranjem i ispiraju se sa $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom, vodom, zasićenim rastvorom natriumbikarbonata i opet vodom. Čišćenje se vrši prekrystalisanjem iz vodenog metanola. Tačka topljenja 104—105°.

Isto se jedinjenje dobija i propionilsanjem estradiola-3- ili 17-monopropionata od F. 124,5—125,5° odnosno 199—200°.

Primer 2. — Mešavina od 2,4 dela estradiola, 12 delova piridina i 10 delova n-anhidrida buterne kiseline se za izvesno vreme zagreva na 115°. Po tome se ostavlja da se ohladi i esteruje se uz mešanje sa 250 delova vode, pri čemu se izdvaja ulje. Ovo se prima u eteru i pere se jedno za drugim sa $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom, vo-

dom, $\frac{n}{1}$ rastvorom natriumkarbonata i vodom. Osušeni eterni rastvor se oslobada od rastvornog sredstva i preostalo ulje se destiliše u visokom vakuumu. Sad može estradiol-di-n-butirat biti dobiven iz metanol-vode. Topi se pri 64—65°.

Na potpuno sličan način se dobija i estradiol-di-izobutirat od F. 100,5—101,5°.

Primer 3. — 2,3 dela estradiola se sa 12 delova piridina i 10 delova anhidrida n-valerian-kiseline zagreva za izvesno vreme u uljanom kupatilu na 115°. Rashladeni rastvor se meša sa 250 delova vode, usled čega se izdvaja ulje, koje se prima eterom. Odvojeni etarski rastvor se jedno za drugim meša sa $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom, vodom, $\frac{n}{1}$ rastvorom natriumkarbonata i vodom i po tome se suši. Rastvorno sredstvo se uklanja i zaostatak se čisti destilisanjem u visokom vakuumu. Estradiol-di-n-valerianat obrazuje žućkasto ulje.

Na potpuno sličan način se dobija i

estradiol-di-izo-valerianat.

Reakcija može biti izvodena i u prisustvu drugih terciarnih baza kao n. pr. dimetilanilina, kinolina i t. sl. ili i bez takvih baza.

Primer 4. — 1,5 deo estradiola se rastvara u 15 delova piridina i uz mućenje se meša sa 4,5 dela kaprinilbromida. Mešavina se ostavlja da stoji 12 časova, meša se zatim sa $\frac{n}{2}$ sumporne kiseline i muti se sa eterom. Eterni rastvor se jedno za drugim pere sa $\frac{n}{1}$ sumpornom kiselinom, vo-

dom, $\frac{n}{1}$ natrijevom lužinom, 10%^o-nim rastvorom natriumkarbonata i još jednom vodom. Osušeni eterni rastvor se koncentriše i kao ulje zaostali estradiol-dikaprinat se čisti destilisanjem u visokom vakuumu.

Na potpuno sličan način se dobija estradiol-dipalmitat od F. 63-65°.

Primer 5. — Ka rastvoru od 1 dela estradiola, 5 delova piridina i 20 delova dioksana se dodaje lagano 5 delova etil-estera hlor-mravlje kiseline i pušta se mešavina da stoji više časova. Po tome se vrši isparavanje u vakuumu do sušenja i muti se zaostatak sa eterom i vodom. Eterni rastvor se pere razblaženom kiselinom, vodom, razblaženim rastvorom natriumkarbonata i opet vodom, suši i izlaže isparavanju. Prekrystalisavanjem zaostatka iz alkohola i vode dobija se estradiol-di-etilkarbonat od F. 138—139°.

Primer 6. — 1,5 deo estradiola se rastvara u 500 delova $\frac{n}{1}$ natrijeve lužine i uz mućenje se po obrocima meša sa 6,7 delova kaprinil-hlorida. Posle 20 minuta se izvlači sa eterom i eterni rastvor se pere sa $\frac{n}{1}$ natrijevom lužinom i vodom.

Po uklanjanju sredstva za rastvaranje se estradiol-3-monokaprinat čisti tretiranjem sa vodenim metanolom. Dobija se u listićima od F. 60°.

Na sličan način može biti dobijan n. pr. i estradiol-3-monokapronat odnosno kaprilat.

Primer 7. — Rastvor od 1,5 dela estradiola u 500 delova $\frac{n}{1}$ natrijeve lužine se uz jako mućenje meša sa 4,8 delova palmitil-hlorida u malim obrocima. Posle polovine časa se zakišeljue uz hladenje, izvlači se eterom i pere se odvojeni eterni rastvor sa $\frac{n}{1}$ natrijevom lužinom i vodom.

Po tome se etar izdvaja destilisanjem a zaostali estradiol-3-monopalmitat se izdvaja iz acetona i vode, F. 70—71°.

Primer 8. — Rastvor od 1,5 dela estradiola u 500 delova $\frac{n}{1}$ natrijeve lužine se uz jako mućenje u obrocima meša sa rastvorom od 5,2 delova stearilhlorida u 5 delova benzola. Po završenom pretvaranju se uz hlađenje slabo zakišeljuje i izdvojeno ulje se prima u eteru. Eterni rastvor se više puta pere sa $\frac{n}{5}$ natrijevom lužinom i vodom i suši. Po izlaganju rastvornog sredstva zaostali estradiol-3-monosterat obrazuje kristale od F. 78—79°. Može biti vršeno prekrystalisanje iz acetona.

Ako se estradiol-3-monostearat pretvara sa kakvim sredstvom za propilisanje, kao n. pr. anhidridom propionske kiseline ili hloridom propionske kiseline, to se dobija estradiol-3-stearat-17-propionat. Na sličan se način dobija n. pr. i 17-acetat, 17-formiat, 17-metalkarbonat estradiol-3-stearata i t. sl.

Primer 9. — Ako se ostavi 2,7 delova estradiola, 12 delova piridina i 2 dela n-anhidrida buterne kiseline da stoji pri sobnoj temperaturi i ako se preraduje na uobičajeni način, to se dobija po više puta prekrystalisanju estradiol-17-mono-n-butirat od F. 166,5—167°. Isto se jedinjenje dobija n. pr. i uticajem n-buterne kiseline na estradiol u toploti, pri čemu se u datom slučaju radi u zatvorenom sistemu. Na sličan se način dobija i 17-mono-izo-butirat od F. 183—183,5°, kao i 17-mono-n-valerianat od F. 144—144,5°, kao i 17-mono-n-valerianat od F. 144—144,5° i t. sl.

Daljim esterovanjem uspeva da se izvedu jednako kao i različito acilisani diesteri estradiola kao n. pr. estradiol-3,17-din-valerianat, estradiol-3-acetat-17-n-valerianat i t. sl.

Primer 10. — 1 deo estradiola se meša sa 1,3 dela kaprin-kiseline i u azotu se neko vreme zagreva na približno 200°. Po tome se prima u eteru, eterni rastvor se

pere rastvorom natrium-karbonata i vode, suši i rastvorno se sredstvo uklanja. Iz ostatka se višestrukim rastvaranjem iz vodenog metanola dobija estradiol-17-monokaprinat od F. 112°—112,5°.

Opisano esterovanje pomoću slobodne kiseline može podesno biti izvedeno i u prisustvu kakvog kondenzacionog sredstva.

Umesto gore pomenute kiseline mogu se za acilisanje upotrebiti i njeni esteri sa niskim alkoholima, kao n. pr. metil-ester kaprin-kiseline.

Dihidroekvilenin i estriol se daju na sličan način prevoditi u njihove odgovarajuće estere kao n. pr. dipropionate, dibutirate, propionat-butirate, tripropionate, tributirate, trikaprinat i t. sl.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za izvođenje novih alifatičnih estera dihidroestrin-reda, naznačen time, što se jedinjenja dihidroestrin-reda pomoću podesnih alifatičnih sredstava za acilisanje, reda monokarbon-kiseline prevode u mono-odnosno u di-odnosno tri-estere, čiji ostaci kiseline ukupno sadrže više no tri odnosno četiri odnosno šest C-atoma.

2.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se za spravljanje 3-monoestera sredstva za acilisanje puštaju da utiču u prisustvu alkalija.

3.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se za spravljanje 17-mono-odnosno 16,17-diestera puštaju da dejstvuju sredstva za acilisanje pod opreznim reakcionim uslovima.

4.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se acilisanje izvodi postupno.

5.) Postupak po zahtevu 1 i 4, naznačen time, što se u drugom stupnju acilisanja upotrebljuju ista sredstva za acilisanje.

6.) Postupak po zahtevu 1 i 4, naznačen time, što se u drugom stupnju acilisanja upotrebljuju drukčija sredstva za acilisanje.

