

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 JULA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13411

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za spravljanje novih estera.

Prijava od 4 avgusta 1935.

Važi od 1 januara 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 5 oktobra, 1935 (Švajcarska).

Nadeno je, da se do novih estera zasićenih ili nezasićenih oksiketona tipa androstan-3-on-17-ol može dospeti, ako se ovi oksiketoni tretiraju takvim acilišućim sredstvima sa više no dva ugljenična atoma, koji pored grupe, koja služi za acilisanje ne sadrže nikakvu grupu, koja je osposobljena za obrazovanje soli ili koja se u ovu može prevesti.

Od testosterona i testosteronacetata se novi esteri odlikuju svojim usporavajućim dejstvom. Esterima sa srednjim masnim kiselinama od propinata čiji ostatak kiseline sadrži 3-10 atoma ugljenika pripada osim toga naročito snažno dejstvo kod probe na pacovima.

Za acilisanje se mogu upotrebiti slobodne kiseline same ili n. pr. njihovi anhidridi, halogenidi ili esteri sa niskim alkoholima.

Podesne komponente kiseline su n. pr. propion kiseline, buterne kiseline, valerian kiseline, kaprin kiseline, benzoe kiseline, kroton kiseline i t.d..

Kao ishodne materije dolaze u obzir n. primer sledeći oksiketoni: testosteron ($\Delta^{4,5}$ -androsten-3-on-17-ol), dihidrotestosteron (androstan-3-on-17-ol), 17-metil-testosteron ($\Delta^{4,5}$ -17-metil-androsten-3-on-17-ol), 17-metil-dihidrotestosteron (17-metil-androstan-3-on-17-ol).

Nove materije po ovom postupku su biološki ispitane na primer prema sledećoj metodi: Kastrirani delovi su dobili prvog i šestog dana oglada po jedan miligram jedinjenja, koje treba da se ispita. Šesnaestog ili dvadeset i prvog dana su životinje ubi-

jene i određene su težine semenih mehurova. Iz sledećeg pregleda se dobija naročita velika aktivnost novih materija po ovom postupku u odnosu prema poznatom testosteronu, njegovom acetatu kao i dihidrotestosteronu:

Ispitivano jedinjenje	Težina semenog mehura na pacovu u mgr. posle	
	16 dana	21 dan
Testosteron	15	14
dihidrotestosteron	15	14
17-metil-testosteron	16	14
17-metil-dihidrotestosteron	16	14
testosieron formiat	61	46
testosteron-acetat	89	33
testosteron-propionat	285	106
testosteron-n butirat	375	320
testosteron izo-butirat	334	135
testosteron-n-valerianat	400	514
testosteron kaprinat	165	190
testosteron-benzoat	113	170

Novi esteri treba da imaju terapijsku primenu.

Primer 1. — 1 deo testosterona se rastvara u 4 dela suvog piridina i sa 1,5 delom anhidrida propion-kiseline se za vreme od $1\frac{1}{2}$ časova zagreva na 125°. Po tome se izliva u vodu i ostavlja se neko vreme da stoji, pri čemu nastupa kristalizovanje. Kristalna masa se usisava, ispira vodom suši preko fosforpentoksida i daje po pre-kristalisavanju iz heksana bezbojni testosteron-propionat od F. 121-123°.

Reakcija može biti sprovedena i u

prisustvu drugih tercijskih baza ili čak i bez ovih.

Primer 2. — Rastvor od 1 dela testosterona u 4 dela piridina se sa 2 dela anhidrida n-buterne kiseline zagreva u uljanom kupatilu na 125°. Zatim se može sa vodom i ostavlja se da stoji duže vreme, pri čemu nastupa kristalizovanje. Kristalizat se usisava, ispira vodom i suši preko fosforpentoksida. Prekristalisava se iz heksana ili razblaženog metanola i dobija se tako testosteron-n-butirat u obliku sitnih, malo upletenih iglica od F. 111-113°.

Primer 3. — Rastvara se 1 deo testosterona u 3 dela suvog piridina i zagreva se sa 2 dela anhidrida izo-buterne kiseline za vreme od 2½ časa na 125°. Zatim se uliva u toplu vodu i malo se meša, pri čemu već po kratkom vremenu nastupa kristalizovanje. Sada se usisava, ispira vodom i suši preko fosforpentoksida. Po prekristalisavanju iz heksana ili razblaženog acetona se dobija testosteron-izo-butirat u vidu grubih igala od F. 134-136°.

Primer 4. Meša se rastvor od 1 dela testosterona u 3 dela suvog piridina u hladnoći sa 1 delom hlorida n-valerian-kiseline i čuva se sve duže vreme pri sobnoj temperaturi. Po tome se delimično stvrdnuta masa izliva u jako razblaženu sumpornu kiselinu eteriše se i pere eterni rastvor razblaženom sumpornom kiselinom, sodnim rastvorom i vodom. Zaostatak od isparavanja eternog rastvora se prekristalisava iz heksana i razblaženog acetona i tako se dobija ester testosteron-n-valerian-kiseline od F. 109-111°.

Umesto hlorida valerian kiseline može biti upotrebljen i kakav drugi halogenid valerian kiseline kao n. pr. bromid.

Na sličan se način dobija ester izo-valerian kiseline od F. 138-139,5°.

Primer 5. — Zagreva se jednaki broj delova testosterona i kaprin-kiseline u azotnoj atmosferi za vreme od tri časa na 200°. Zatim se prima u eteru, eterni rastvor se pere sodnim rastvorom i vodom i isparava. Posle izvesnog stajanja se kristalizujuć zaostatak prekristalisava iz apsolutnog ili vodenog metilalkohola i tako se dobija ester testasteron-kaprin kiseline od F. 55-57°.

Primer 6. — 1,44 gr. testosterona se rastvara u apsolutnom piridinu i ovim se rastvoru lagano dodaje 1,0 gr. benzoilhlorigida. Reakciona mešavina se ostavlja više časova da stoji, zatim se izliva u razblaženu sumpornu kiselinu, eteriše se i udruženi izvodi etera se ponavljano peru razblaženom kiselinom, razblaženom lužinom i najzad vodom. Zaostatak sušenog eternog rastvora se čisti prekristalisavanjem iz heksana i/ili visokovakuumske sublimacije i dobija se tako testosteron-benzoat od F. 198-200°.

Primer 7. — 0,5 delova dihidrotosterona se zagreva u 15 delova suvog piridina i 5 delova anhidrida propion kiseline za vreme od 1½ časa na približno 100°, pri čemu rastvor ostaje skoro bezbojan. Zatim se izliva u vodu i ostavlja se da stoji neko vreme, pri čemu odmah nastupa kristalizovanje. Kristalna masa se usisava, pere vodom, suši preko fosfor-pentoksida i daje po prekristalisavanju iz heksana dihidrotosteron-propionat od F. 120-121°.

Umesto piridina mogu se isto tako dobro upotrebiti i druge tercijske baze kao n. pr. dimetilanilin.

Na potpuno sličan način se dobija n. pr. i ester buterne kiseline, kao i ester n-valerian kiseline.

Na sličan način se dobijaju n. pr. i androstan-3-on-17-trans-ol - heksahidrobenzoat od F. 165-166° i androstan-3-on-17-cis-ol-heksahidrobenzoat od F. 136-137°.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za spravljanje novih estera zasićenih ili nezasićenih oksiketona tipa androstan-3-on-17-ol naznačen time, što se ovi oksiketoni tretiraju takvim acilišućim sredstvima sa više no dva ugljenična atoma, koji pored grupe, koja služi za acilisanje ne sadrže nikakvu grupu, koja je osposobljena za obrazovanje soli ili koja se može u ovu prevoditi.

2.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se ishodne materije tretiraju takvim masno kiselim acilišućim sredstvima, čiji ostatak kiseline sadrži 3 - 10 ugljenična atoma.