

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

KLASA 12 (5)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

IZDAN 1 DECEMBRA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14511

**Chinoin gyógyszer és vegyészeti termékek gyára r. t. (Dr. Kereszty & Dr. Wolf)
Ujpest, Mađarska.**

Postupak za izradu derivata estradiola, supstituisanih u hidroksilnoj grupi 17.

Prijava od 20 januara 1938.

Važi od 1 avgusta 1938.

Naznačeno pravo prvenstva od 17 februara 1937 (Mađarska).

Izrada derivata estradiola, aciliranih u hidroksilnoj grupi 17 pominju se u engleskom patentnom spisu br. 428.215. Prema ovom spisu dospeva se do acilnih derivata estradiola, ako se estradiol u prisustvu bromovodonične ili toluolsulfonske kiseline zagreva sa kiselinom, koja se upotrebljava za aciliranje. Pri tome nastaju diacilni derivati i u hidroksilnoj grupi 17 acilisani monoacilni produkti, jedan uz drugi, čije je odvajanje teško i komplikovano. Prema nekom drugom postupku (Helvetica chimica acta, 1937, strana 270) mogu se na mestu 17 acilisani derivati estradiol izraditi iz odgovarajućih diacilnih derivata parcijalnim saponificiranjem.

Pronađeno je, da se mogu derivati estradiola supstituise u hidroksilnoj grupi 17 lako izraditi i da pri tome ne nastaju disubstituise produkti, ako se polazi od estradiola, supstituisanog na mestu 3 na benzilnom ili supstituisanom benzilnom grupom i acilna grupa uvodi u hidroksilnu grupu 17 i ako se zatim benzilna ili supstituise benzilna grupa odvaja na pr. katalitičnom redukcijom. Prema ovom postupku mogu se lako izraditi u hidroksilnoj grupi 17 acilirani derivati estradiola.

Kao acili pogodni su na pr. alifatični ostaci acila, kao ostaci acetila, karbalkoksila. Prilikom uvođenja acilnih ostataka višebazisnih kiselina dobivaju se kiselni esteri, koji se mogu pretvoriti u so u vodenim rastvorima. Odcepanje benzilne, odn. supstituise benzilne grupe može se izvesti posle odvajanja aciliranog ben-

zilnog derivata; ali se pak može i uvodjenje acilnog ostatka kao i odcepanje benzilne odn. supstituise benzilne grupe izvršiti u jednom radnom toku.

Primeri.

1.) 0,3 g estradiol-3-benziletra dobivenog iz estradiola benziliranjem pomoću benzilhlorida u alkoholnom alkalnom rastvoru, koji prekrizalizovan iz metilalkohola ima t. toplj. 85°, zagrevaju se 5 časova pri temperaturi vodenog kupatila sa 2,5 g acetanhidrida. Po odvajanju acetanhidrida u vakumu ostatak se rastvara u etru. Po pranju do neutralne reakcije eter se otpara. Posle prekrizalisanja iz metilalkohola acilni derivat topi se pri 105°C. Za odstranjivanje benzilne grupe, rastvaraju se u 50 cm³ ledenog sirćeta 0,35 g gornjeg produkta i hidrira se pri sobnoj temperaturi sa vodonikom (kao katalizator služi paladium). Zatim se katalizator odsisa, rastvor koncentriše u vakumu, ostatak rastvara u etru, eter se pere do neutralne reakcije i otpara. Ostatak prekrizalisan iz vodenog metilalkohola daje 17-acetil-estradiol, sa tač. toplj. 207—210°C.

2.) 0,5 g estradiol-3-benzil-etra rastvaraju se u benzolu i dodaje se njemu u prisustvu piridina etilester hlormravljje kiseline. Acilisani produkt izolira se prema uobičajenim metodama, i zatim se reducira u prisustvu paladiumskog katalizatora sa vodonikom u rastvoru ledenog sir-

četa. Nastali produkt jeste 17-karbaetoksi-estradiol; tač. toplj. $170^{\circ}(\alpha)_D = + 32^{\circ}$. Lako je rastvorljiv u hloroformu, etru, benzolu.

3.) 0,2 g estradiol-3-benziletra, 5 cm³ ledenog sirćeta i 1 cm³ konc. hlorovodonične kiseline zagrevaju se 8 časova u jednoj zatopljenoj staklenoj ampuli. Posle otparavanja ledenog sirćeta ostatak se prima u etru i pere do neutralne reakcije i eterni rastvor se otparava. Po prekristalisanju iz vodenog alkohola dobiva se estradiol-17-acetat sa tač. toplj. $210^{\circ}C$.

4.) 2 g estradiol-3-benziletra i 1 g anhidrida čilibarske kiseline zagrevaju se pri 100° 8 časova sa 5 cm³ piridina. Reakciona masa zatim se razređuje etrom i eterni rastvor mučka se nekoliko puta sa razređenom sirćetnom kiselinom. Zatim se eterni rastvor konačno izmučka sa razređenim amonijakom. Amonijakalnom rastvoru se doda kiselina i ekstrahuje sa hloroformom. Zatim se rastvor hloroforma pere sa vodom do neutralne reakcije i otparava. Ostatak iznosi 2,15 g sa tač. toplj. 163° . Za odstranjivanje benzilne grupe rastvara se u 250 cm³ ledenog sirćeta i katalitično hidrira sa vodonikom u prisustvu paladijuma. Po odstranjivanju katalizatora ledenosirćetni rastvor otparava se u vakumu i dobiveni ostatak kristalizira se iz vodenog

alkohola i zatim iz benzola. Dobiva se 1 g kiselog estera estradiol-17-čilibarske kiseline; tač. toplj. $150-155^{\circ}$, kiselinski broj 146. Soli ovog, na pr. natrijeva so pogodne su za izradu vodenih hormonskih rastvora.

Produkti postupka pretsavljaju skupocene hormonske preparate.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za izradu u mestu 17 substituisanih derivata estradiola, naznačen time, što se u hidroksilnu grupu 17 estradiola, supstituisanog sa benzilnom ili supstituisanom benzilnom grupom, uvodi acilna grupa na po sebi poznat način i što se zatim benzilna ili supstituisana benzilna grupa odcepi.

2.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se uvode alifatični acilni ostatci.

3.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se uvode ostatci karbalkoksila, snih kiselina.

4.) Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se uvode ostatci karbalkoksila.

5.) Postupak po zahtevu 1-4, naznačen time, što se po izvršenom aciliranju produkt odvaja i zatim benzilna, odn. substituisana benzilna grupa odstranjuje katalitičnim hidriranjem.