



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.08.1973 (P. 164792)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.1975

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07c 169/26

Int. Cl.² C07J 51/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: American Cyanamid Company, Wayne (Stany
Zjednoczone Ameryki)

**Sposób wytwarzania
nowego 21-walerianianu 9 α -fluoro-11 β ,
21-dwuhydroksy-16 α , 17 α -(izopropylidenodwuoksy)-1,
4-pregnadieno-3, 20-dionu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 21-walerianianu 9 α -fluoro-11 β , 21-dwuhydroksy-16 α , 17 α -(izopropylidenodwuoksy)-1,4-pregnadieno-3,20-dionu skutecznego przeciw stanom zapalnym.

Na podstawie oznaczeń ściągania naczyń stwierdzono, że nowy 21-walerianian acetonianu „triamcinolonu” jest bardziej skutecznym środkiem przeciw stanom zapalnym, do zastosowań powierzchniowych, niż wiele stosowanych dotychczas związków włącznie z acetonianem „triamcinolonu”.

Według wynalazku, nowy 21-walerianian acetonianu „triamcinolonu” otrzymuje się przez dodanie chlorku n-walerylu do oziębionego i mieszanego roztworu acetonianu „triamcinolonu”. Mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury wrzenia i pozostawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Mieszaninę rozcieńcza się wodą z lodem i ekstrahuje się takim rozpuszczalnikiem jak chloroform. Do chloroformowego ekstraktu dodaje się wody, rozcieńczonego kwasu solnego, rozcieńczonego kwaśnego węglanu sodowego, a w końcu nasyconej solanki. Ekstrakt ten odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt rozciera się z mieszaniną acetonu i n-heksanu zmieszanych w stosunku 1:19. Po przesączeniu otrzymuje się produkt, to jest 21-walerianian 9 α -fluoro-11 β , 21-dwuhydroksy-16 α , 17 α -(izopropylidenodwuoksy)-1,4-pregnadieno-3,20-dionu nazwany w opisie 21-walerianianem acetonianu „triamcinolonu”.

2

Steroid ten można stosować w mieszkankach farmaceutycznych, z których wytwarza się preparaty do zastosowań powierzchniowych.

Nowy 21-walerianian acetonianu „triamcinolonu” testowano metodą pomiaru ściągania naczyń w porównaniu z różnymi, innymi steroidami, o których wiadomo, że działają przeciw stanom zapalnym przy zastosowaniu powierzchniowym. Próby te opisane są w następujących publikacjach: „Topical Activities of Bethamethasone Esters in Man”, A. W. McKenzie i R. M. Atkinson, Archives of Dermatology 89, 741—746, 1964. „Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids”, A. W. McKenzie i R. B. Stoughton, Archives of Dermatology 86, 608—610, 1962. „Percutaneous Absorption of Steroids”, A. W. McKenzie, Archives of Dermatology 86, 611—614, 1962.

Związki badane przygotowuje się do testowania przez rozpuszczenie ich w 95%-owym alkoholu tak, aby uzyskać 5 różnych stężeń w zakresie od 1:10000 do 1:6.250.000. 0,02 ml każdego z tych roztworów nakłada się na powierzchnię dłoni 10 badanych ludzi. Innym badanym nakłada się acetonian triamcinolonu stosując takie samo stężenie. Pokryte związkiem powierzchnie ciała zabezpiecza się na okres 16 do 20 godzin, a następnie obserwuje się w celu określenia występowania ściągania naczyń. Nie stopniuje się intensywności ściągania naczyń.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, w któ-

rej podano siłę oddziaływania steroidu względem acetonianu „triamcinolonu”.

Tabela
Względna siła oddziaływania steroidu
(w stosunku do acetonianu „triamcinolonu”)
w próbie na ściąganie naczyń u ludzi

Związek	Względna siła oddziaływania (acetonian triamcinolonu = 1)
21-walerianian acetonianu triamcinolonu	2,6
21-walerianian triamcinolonu	0,105
16-octano-21-walerianian triamcinolonu	0,01
16-walerianian triamcinolonu	0,021
16-octano-17, 21-metyloortowalerianian triamcinolonu	0,040
16, 17, 21-ortowalerianian triamcinolonu	0,089
21-walerianian acetonianu 1,2-dwuhydro triamcinolonu	1,6
21-t-butylooctan acetonianu triamcinolonu	0,021
eter 21-tetrahydropiranylowy acetonianu triamcinolonu	0,72
16, 17-cykliczny węglan 21-etylowęglan triamcinolonu	0,03

Powyższe wyniki wskazują, że w tej próbie 21-walerianian acetonianu „triamcinolonu” działa 2,6 raza silniej niż acetonian „triamcinolonu”, wszystkie pozostałe badane steroidy wykazują znacznie niższą aktywność, a tylko jeden z nich wykazuje aktywność większą niż acetonian „triamcinolonu”.

W niżej podanym przykładzie opisano sposób otrzymania 21-walerianianu acetonianu „triamcinolonu” (o ile tego nie zaznaczono odrębnie wszystkie części podano w częściach wagowych).

Przykład. Otrzymywanie 21-walerianianu 9α-

-fluoro-11β 21-dwuhydroksy-16α, 17α-(izopropylideno-
dwiuoksy)-1,4-pregnadieno-3,20-dionu. Do mieszanego
roztworu 3,0 g to jest 6,9 mmoli acetonianu „triam-
cinolonu” w 50 ml pirydyny, ochłodzonego w łaźni
5 wody z lodem, wkrapla się 1,68 ml to jest
14,1 mmoli chlorku n-walerylu. Łaźnię chłodzącą
usuwa się po zakończeniu wkraplania. Mieszaninę
reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w tempe-
raturze wrzenia, pozostawia się do ochłodzenia do
10 temperatury pokojowej i przechowuje się w ciągu
nocy w tej temperaturze. Mieszaninę wylewa się do
około 1,5 l wody z lodem i miesza się. Wodny roz-
twór ekstrahuje się 4 porcjami po 100 ml chloro-
formu. Na chloroformowy roztwór działa się wodą,
rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym
15 kwaśnym węglanem sodowym, a w końcu nasy-
conym roztworem solanki. Chloroformowy ekstrakt
suszy się w ciągu nocy nad bezwodnym siarczanem
magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnie-
niem do stanu stałego. Osad rozciera się z 25 ml
20 mieszaniny acetonu i n-heksanu w stosunku 1:19.
Po odsączeniu otrzymuje się 3,03 g, tj. z wydaj-
nością 84,5%, bezbarwnego produktu. Odparowanie
przesącza daje 0,33 g drugiego rzutu produktu, przy
czym sumaryczna wydajność wynosi 93,5%.

W wyniku krystalizacji z acetonu i n-heksanu
otrzymuje się próbkę o następujących własnościach:
temperatura topnienia 262,5—265,5°C (z korekcją
metodą Keflera); DTA, punkt pojedynczy 264°C
(poprawiona); IR (KBr) 3390, 1754, 1733, 1762, 1626,
30 1166 i 1058 cm⁻¹ (α) 25° +93° max(C = 0,408,
CHCl₃, 1 dm); λ_{max} CH₃OH 238 mμ (ε 16 000). Czy-
stość oznaczona metodą kolumnowej chromatografii
podziałowej wynosi 99%. Wartości obliczone dla
35 C₂₉H₃₈O₇F: C — 67,16, H — 7,58, F — 3,66. Wartości
oznaczone: C — 67,15, H — 7,75, F — 3,82.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 21-walerianianu 9α-
-fluoro-11β, 21-dwuhydroksy-16α, 17α-(izopropylide-
nodwiuoksy)-1,4-pregnadieno-3,20-dionu, ~~znamienny~~
tym, że prowadzi się reakcję acetonianu triamci-
nolonu z co najmniej stechiometryczną ilością
chlorku n-walerylu w pirydynie w temperaturze
45 115°C w ciągu 1 godziny i wydziela się uzyskany
produkt.