



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198126  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 J 5/00

(22) Přihlášeno 22 08 73  
(21) (PV 5886-73)

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 02 83

(72)  
Autor vynálezu

SIEGER GEORGE MADISON,  
SCHULTZ WALTER a  
KRIEGER CHARLES, WAYNE (Sp. st. a.)

(73)  
Majitel patentu

AMERICAN CYANAMID COMPANY WAYNE (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , 21-dihydroxy- $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -(isopropylidenoxy)-  
-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-valeranu

1

Vynález se týká způsobu přípravy  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , 21-dihydroxy- $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -(isopropylidenoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-valeranu, dále označeného jako triamcinolonacetonid-21-valeran.

Je dobře známo, že steroidy se mohou používat místně a jejich použití v tomto směru se setkává s různým úspěchem. Je zapotřebí účinnějšího steroidu pro místní aplikaci. Bylo nyní zjištěno, že triamcinolonacetonid-21-valeran jako účinná složka ve směsi pro místní aplikaci je vysoce účinný protizánětlivý prostředek. Tato sloučenina je účinnější při vasokonstriční zkoušce než doposud používané sloučeniny, včetně triamcinolonacetonidu, jako protizánětlivý prostředek.

Způsob přípravy triamcinolonacetonid-21-valeranu se vyznačuje tím, že se nechá reagovat triamcinolonacetonid alespoň se stechiometrickým množstvím n-valerylchloridu v inertním organickém rozpouštědle, jako pyridinu, při teplotě v rozmezí 50 — 125 °C po dobu 0,5 až 2 hodin.

Triamcinolonacetonid-21-valeran, jako účinná složka, se může připravit přidáním n-valerylchloridu ke chlazenému, míchanému roztoku triamcinolonacetonidu. Směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem a ochladí se na teplotu místnosti. Směs se zředí ledovou vodou a extrahuje rozpouštědlem,

2

jako chloroformem. Chloroformový extrakt se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, zředěným kyselým uhlíčitánem sodným a konečně nasyceným solným roztokem. Chloroformový extrakt se odpaří za sníženého tlaku. Produkt se roztře se směsí aceton/n-hexan, 1 : 19. Filtrací se získá produkt  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , 21-dihydroxy- $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -(isopropylidendihoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-valeran, dále označený jako triamcinolonacetonid-21-valeran.

Tento steroidový produkt se může používat v různých obvyklých farmaceutických přípravcích k místní aplikaci při koncentraci například 0,01 až 0,50 %, jako masti k místní aplikaci při podobných koncentracích nebo jako omývací roztoky atd.

Směsi obsahující účinnou sloučeninu podle vynálezu mohou být ve formě následujících standardních farmaceutických přípravků k místní aplikaci: roztoků, suspensí, omývacích roztoků, mastí, krémů, sprayů, prášků, pěny atd. Tyto přípravky mohou obsahovat pufrý, jako fosforečnan, citran nebo vlnan, povrchově aktivní látky, jako polyoxyethylen [20] sorbitan-monocolejan (polysorbát 80), který je komplexem směsí polyoxyethylenových etherů směsných esterů kyseliny olejové, anhydridů sorbitu, a oxylovaný terc. oktylfenolformaldehdy

polymer, který je činidlem snižujícím povrchové napětí. Mohou se použít konzervační látky, jako methyl a propyl parabens, což jsou methyl a propylestery p-hydroxybenzoové kyseliny, sorbát draselný, benzylalkohol apod. Jako změkčovadla jsou použitelné oleje, vosky, tuky apod. a jako základ pro masti a emulze se může také použít vaselina, tuk z ovčí vlny (bezvodý lanolin), squalen, spermacet apod. Také se mohou použít stabilizátory, jako talek, hlinka, rostlinné koloidy, karboxymethylcelulóza, karboxypoly-methylen apod.; a také vůně, jako levandule, citrón, gardenia atd. Tyto přípravky se mohou plnit do tlakových nádob a přidá se vhodné, běžně používané rozprašovací, jako trichlorfluormethan, dichlordifluormethan nebo 1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluormethan.

Triamcinolinacetonid-21-valeran se zkoušel ve srovnání s různými jinými steroidy, majícími známou místní protizánětlivou účinnost, podle vasokonstriční metody. Tato zkouška je popsána v následujících publikacích: „Topical Activities of Betamethasone Esters in Man”, A. W. McKenzie a R. M. Atkinson, *Archives of Dermatology* **89**, 741-746 (1964). „Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids”, A. W. McKenzie a R. B. Stoughton, *Archives of Dermatology* **86**, 608-610 (1962). „Percutaneous Absorption of Steroids”, A. W. McKenzie, *Archives of Dermatology* **86**, 611-614 (1962).

Pro zkoušku se připraví různé sloučeniny sériovým zředěním v 95% alkoholu, aby se získaly koncentrace 1 : 10,000 až 1 : 6,250,000 při 5 hladinách. Dvě setiny milimetru každého zředění se aplikuje na vnitřní stranu předloktí deseti lidí. Triamcinolinacetonid se aplikuje při stejném zředění na druhé předloktí. Místa aplikace se na 16–20 hodin zakryjí a potom se pozorují, aby se stanovila přítomnost nebo nepřítomnost vasokonstrikce; intenzita vasokonstrikce se neklasifikuje.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce, kde je udána relativní účinnost steroidů ve srovnání s triamcinolonacetonidem.

Tabulka

Relativní účinnost steroidů, ve srovnání s triamcinolonacetonidem při vasokonstriční zkoušce u lidí.

| Sloučenina:                                         | Relativní účinnost<br>(triamcinolon<br>acetonid = 1,0) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Triamcinolon acetonid-21-valeran                    | 2,6                                                    |
| triamcinolon-21-valeran                             | 0,105                                                  |
| triamcinolon-16-acetát-21-valeran                   | 0,01                                                   |
| triamcinolon-16-valeran                             | 0,021                                                  |
| triamcinolon-16-acetát-17-21-methylorthovaleran     | 0,040                                                  |
| triamcinolon-16, 17, 21-orthovaleran                | 0,089                                                  |
| 1,2-dihydrotriamcinolonacetonid-21-valeran          | 1,6                                                    |
| triamcinolonacetonid-21-terc. butylacetát           | 0,021                                                  |
| triamcinolonacetonid-21-tetrahydropyranylether      | 0,72                                                   |
| triamcinol-16,17-cyklický karbonát-21-ethylkarbonát | 0,03                                                   |

Z výsledků vyplývá, že při srovnání s triamcinolonacetonidem má v této zkoušce triamcinolonacetonid-21-valeran 2,6 násobnou účinnost. Všechny ostatní zkoušené steroidy mají značně nižší účinnost a pouze jedna sloučenina má větší účinnost než triamcinolonacetonid.

Následující příklady popisují přípravu triamcinolonacetonid-21-valeranu a jeho pou-

žití v různých přípravcích pro místní aplikaci. Díly jsou hmotnostní, není-li uvedeno jinak.

## Příklad 1

Příprava 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-1,4-pregnadien-3,21-dion-21-valeranu

K míchanému roztoku 3,0 g (6,9 mmolu) triamcinolonacetonidu v 50 ml pyridinu, chlazenému v lázni led/voda, se po kapkách přidá 1,68 ml (14,1 mmolu) n-valerylchloridu. Po přidání látky se chladicí lázeň odstraní. Reakční směs se vaří hodinu pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti a nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije za míchání asi do 1,5 litru ledu a vody. Vodný roztok se extrahuje 4 $\times$  100 ml chloroformu. Chloroformový extrakt se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, zředěným kyselým uhlíkatým sodným a konečně nasyceným slaným roztokem. Chloroformový extrakt se suší přes noc nad bezvodým síranem hořečnatým a potom se odpaří do sucha. Pevná látka se rozetře se směsí aceton/hexan (1 : 19, 25 ml). Produkt se odfiltruje a získá se 3,03 g (84,5% výtěžek) bezbarvého produktu. Odpařením filtrátu se získá dalších 0,33 g látky (celkový výtěžek 93,5 %). Krystalizací ze směsi aceton/n-hexan se získá vzorek o následujících vlastnostech: Teplota tání 262,5–263,5 °C na Koflerově bloku; DTA, jednoduchá endoterma 264 °C. Infračervené spektrum — KBr, 3390, 1754, 1733, 1672, 1626, 1166 a 1058 cm<sup>-1</sup>; [( $n_D^{25} + 93^{0max}$ )C = .408, CHCl<sub>3</sub> 1 dm];  $\lambda_{max}^{CH_3OH}$  238 nm, ( $\epsilon$ 16,000). Čistota rozdělovací sloupcovou chromatografií 99 %.

Analýza pro C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>F:

Vypočteno C 67,16; H 7,58; F 3,66;  
Nalezeno C 67,15; H 7,75; F 3,82.

## Příklad 2

Krém pro místní aplikaci obsahující proměnlivé procento triamcinolon acetonid-21-valeranu

| Složka                          | procentuální<br>rozmezí (g/g) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Triamcinolonacetonid-21-valeran | 0,01 — 0,5                    |

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| glycerylmonostearan NF      | 1 — 5  |
| squalen (+)                 | 1 — 5  |
| polysorbát 60 (++)          | 1 — 5  |
| polysorbát 80 U. S. P. (++) | 1 — 5  |
| spermacet                   | 5 — 20 |
| stearylalkohol U. S. P.     | 5 — 20 |
| sorbitový roztok U. S. P.   | 1 — 10 |
| konzervační prostředky      | 3 — 5  |
| destilovaná voda q. s. do   | 100    |

(+) squalen = 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-tetrakosan

(++) polysorbát = polyoxyethylensorbitan-monoolejan

Složky se obvyklým způsobem smíchají, aby se připravil farmaceutický krém k místní aplikaci, bílý krém, který může například obsahovat, v závislosti na zvoleném procentu složek, 0,01, 0,025, 0,1 nebo 0,5 % steroidu.

## Příklad 3

Mast pro místní aplikaci obsahující proměnlivé procento triamcinolon acetonid-21-valeranu

| Složka                          | procentuální<br>rozmezí (g/g) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| triamcinolonacetonid-21-valeran | 0,01 — 0,5                    |
| bílá vaselina U. S. P.          | 100                           |

Složky se obvyklým způsobem smíchají a získá se bezbarvá mast, která může obsahovat

vat například 0,01, 0,025, 0,10 nebo 0,50 % steroidu.

Popřípadě se může přidat antibakteriální složka, jako neomycin, v množství 0,1 — 3 % (g/g), jako sulfát v mikromleté formě.

#### Příklad 4

Pěna pro místní aplikaci obsahující triamcinolonacetonid-21-valeran

| Složka                          | Hmot.<br>rozmezí<br>(mg/nádoba) |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Triamcinolonacetonid-21-valeran | 0,5 — 50                        |
| Arlacel <sup>®</sup> 60 (+)     | 20 — 50                         |
| Myrj 59 <sup>®</sup> (++)       | 300 — 500                       |
| glycerylmonostearan             | 100 — 300                       |
| cetylalkohol                    | 70 — 100                        |
| sorbit 70%                      | 300 — 400                       |
| propylparaben                   | 3 — 5                           |
| methyparaben                    | 10 — 15                         |
| Veegum neutral <sup>r</sup>     | 15 — 20                         |
| destilovaná voda                | 6 — 10 (g/nádoba)               |

Freon <sup>®</sup> 12/144 (40/60) (+++) 1,3 — 2,0 (g/nádoba)

(+) Arlacel = sorbitanmonostearan

(++) Myrj = polyoxyethylenový derivát mastných kyselin z tuku

(+++) dichlordifluormethan (1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan)

Složky se obvyklým způsobem smísí, plní do nádob a potom se freonem udržuje pod tlakem.

#### Příklad 5

Oční mast obsahující proměnlivé procento triamcinolonacetonid-21-valeranu

| Složka                          | procentuální<br>rozmezí (g/g) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Triamcinolonacetonid-21-valeran | 0,1 — 0,50                    |
| minerální olej, lehký N. F.     | 1 — 5                         |
| bílá vaselina U. S. P.          | do 100                        |

Složky se obvyklým způsobem smíchají a získá se bělavá oční mast. Popřípadě se může přidat antibakteriální složka, jako neomycin, ve formě mikromleté sulfátové soli.

#### Příklad 6

Omývací roztok pro místní aplikaci obsahující proměnné procento triamcinolonacetonid-21-valeranu

| Složka                          | Procentuální<br>rozmezí (g/g) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Triamcinolonacetonid-21-valeran | 0,01 — 0,5                    |
| Polawas PD 34 (++) <sup>R</sup> | 3 — 5                         |
| Volpo 20 (+) <sup>R</sup>       | 0,5 — 2                       |
| oleylalkohol                    | 1 — 5                         |
| methyparaben                    | 0,12 — 0,2                    |
| propylenparaben                 | 0,02 — 0,06                   |
| squalen                         | 1 — 5                         |
| sorbát draselný                 | 0,05 — 0,25                   |
| 70% roztok sorbitu              | 5 — 10                        |
| destilovaná voda                | do 100                        |

(+) Volpo 20 = polyoxyethylenether oleylalkoholu

(++) Polawax = reakční produkty vyšších mastných alkoholů a ethylenoxidu

Složky se obvyklým způsobem smíchají a získá se neprůhledný krémový omývací roztok.

#### Příklad 7

Mast pro místní aplikaci

| Složka                               | Procentuální<br>rozmezí (g/g) |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| Triamcinolonacetonid-<br>-21-valeran | 0,01 — 0,5                    |
| polyethylenglykol 400 U. S. P.       | 5 — 20 %                      |
| bílá vazelína U. S. P.               | do 100 %                      |

Složky se smíchají a získá se bezbarvá masť.

Popřípadě se může přidat antibakteriální složka, jako neomycin, v množství v rozmezí 0,1 — 3 % (g/g), jako sulfát v mikromleté formě.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(isopropylidenoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion 21-valeranu, vyznačený tím, že se nechá reagovat triamcinolonacetonid

alespoň se stechiometrickým množstvím n-valerylchloridu v inertním organickém rozpouštědle, jako pyridinu, při teplotě v rozmezí 50 — 125 °C po dobu 0,5 až 2 hodin.