

(19)



(10) **LT 3113 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3113**

(51) Int.Cl.⁵: **C07F 9/553,
C07F 9/59,
A61K 31/685**

(21) Paraiškos numeris: **IP620**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 12 25**

(31,32,33) Prioritetas: **P4222910.3, 1992 06 11, DE**

(72) Išradėjas:

**Gerhard Nossner, DE
Bernhard Kutscher, DE
Jurgen Engel, DE
Wolfgang Schumacher, DE
Jurij Stekar, DE
Peter Hilgard, DE**

(73) Patent savininkas:

ASTA Medica Aktiengesellschaft, An der Pikardie 10, Dresden, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

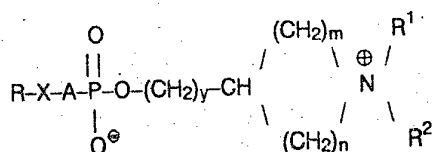
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji fosfolipidų dariniai

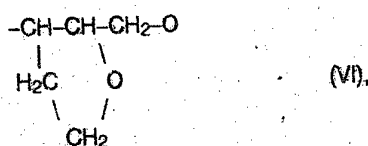
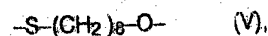
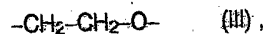
(57) Referatas:

Išradimas skirtas junginiams, kurių bendra formulė I:



(I).

kurioje R yra linijinės arba šakotos grandinės alkilo liekana, turinti 10-24 C-atomus, kurioje gali būti nuo 1 iki 3 dvigubų arba trigubų jungčių; R¹ ir R² nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės, bei ciklinės sočios arba nesočios alkilo liekanos, turinčios 1-6 C-atomus, kuriose gali būti C1-, HO- arba H₂N-grupės, arba dvi šios liekanos gali būti sujungtos į žiedą;
A yra vienguba jungtis, arba grupės, kurių formulės:

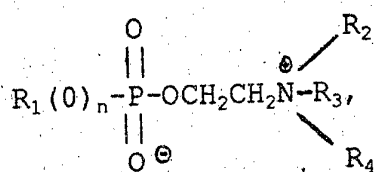


kuriose grupės nuo (II) iki (IV) yra taip orientuotos, kad deguonis yra prijungtas prie junginių (I) fosforo atomo; o X yra deguonies arba sieros atomai arba NH, jeigu A yra vienguba jungtis, arba yra vienas deguonies arba sieros atomas - jeigu A yra grupės nuo (II) iki (IV); y yra nulis arba sveikas skaičius tarp 1 ir 3; m ir n yra nepriklausomi vienas nuo kito ir yra 0 arba sveiki skaičiai, kurių reikšmės $m + n = 2$ iki 8.

Šie junginiai pasižymi priešnavikiniu ir priešgrybeliniu aktyvumu, didesniu, negu atviros grandinės fosfolipidų dariniai. Išradime aprašomas ir šių junginių gavimo ir valymo būdas.

Išradimas priskiriamas naujiems fosfolipidų dariniams, pasižymintiems priešnavikiniu ir priešgrybeliniu aktyvumu, jų gavimo ir valymo būdai, farmacinės kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai, jų gamybai ir panaudojimui.

Iš paraiškos Europos patentui 108565 žinoma, kad junginiai, kurių bendra formulė:



ir jų farmaciškai tinkamos druskos, kur R_1 yra alifatinio angliavandenilio iš 8-30 C-atomų liekana: R_2 , R_3 ir R_4 yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis arba žemesniojo alkilo liekanos, arba $NR_2R_3R_4$ yra ciklinė amonio grupė: n yra 0 arba 1, pasižymi priešnavikiniu aktyvumu ir priešgrybeliniu poveikiu.

Šis išradimas apima alkil- arba alkenfosfatus, kurių cholino liekanoje yra heterociklinis žiedas, šios junginių klasės gavimo būdą, o taip pat ir farmacinę kompoziciją, bei šios farmacinės kompozicijos, į kurią įeina minėti junginiai kaip veiklioji medžiaga, pagaminimo būdą.

Junginiai pagal šį išradimą netikėtai parodė geresnį priešnavikinį aktyvumą, negu EP-A 108565 aprašyti atviros grandinės junginiai.

Išradimas apima ir naujų junginių gavimo ir valymo būdus.

Pirmoji šių junginių gavimo stadija yra fosforo oksichlorido reakcija su ilgos grandinės alkoholiais, vykdoma halogenus turinčiuose arba aromatiniuose

angliavandeniliuose, sočiuose cikliniuose arba acikliniuose eteriuose.

- 5 Pirmoji gavimo būdo A stadija yra fosforo oksichlorido reakcija su ilgos grandinės alkoholiais, vykdoma halogenus turinčiuose angliavandeniliuose, sočiuose cikliniuose eteriuose, acikliniuose eteriuose, sočiuose angliavandeniliuose, turinčiuose nuo 5 iki 10 anglies atomų, skystuose aromatiniuose angliavandeniliuose, taip pat ir halogenus (ypač chlorą) turinčiuose aromatiniuose angliavandeniliuose, arba aukščiau minėtų tirpiklių mišiniuose, tam tikrais atvejais esant įprastoms bazėms.
- 10
- 15 Kaip halogenus turintys angliavandeniliai tinka angliavandeniliai, kuriuose yra nuo 1 iki 6 anglies atomų ir kuriuose vienas arba daugiau, arba visi vandeniliai yra pakeisti chloro atomais. Pavyzdžiui, gali būti naudojami metileno chloridas, chloroformas, etileno chloridas, chlorbenzolas, dichlorbenzolas. Iš
- 20 halogenus turinčių aromatinių angliavandenilių daugiausia naudojami vieną arba du halogenus turintys angliavandeniliai.
- 25 Kaip sotūs cikliniai eteriai gali būti naudojami 5- arba 6-nariai eteriai, susidedantys iš anglies atomų ir vieno arba dviejų deguonies atomų. Tokie eteriai yra, pavyzdžiui, tetrahidrofuranas, dioksanas.
- 30 Kaip acikliniai eteriai gali būti skysti eteriai su 2-8 anglies atomais, pavyzdžiui, dietilo eteris, diizobutilo eteris, metilo tret. - butilo eteris, diizopropilo eteris.
- 35 Kaip sotūs angliavandeniliai tinka skysti linijinės arba šakotos grandinės angliavandeniliai, turintys nuo

5 iki 10 anglies atomų, pavyzdžiui, pentanas, heksanas, heptanas, cikloheksanas.

Kaip aromatiniai angliavandeniliai tinka, pavyzdžiui, benzolas ir alkil-benzolai, kurių alkilo pakaitas turi nuo 1 iki 5 anglies atomų.

Kaip bazės, tiek fosforo oksichlorido reakcijoje su ilgos grandinės alkoholiais, tiek ir fosforo rūgšties diesterio gavimui tinka aminai, pavyzdžiui, alifatiniai aminai, kurių formulė $NR_1R_2R_3$, kurioje R_1 , R_2 ir R_3 yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis arba alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, o taip pat ir aromatiniai aminai, tokie kaip piridinas, pikolinas, chinolinas. Fosforo rūgšties diesteriui gauti reikalingos bazės gali būti pridedamos tuo pačiu metu arba prieš pridedant aminoalkoholį arba amonioalkoholio druską.

Šioms reakcijoms atlikti visais atvejais yra reikalingas tirpiklis, t.y. jeigu pirmoji reakcijos stadija ir galėtų būti atliekama be kokio nors ypatingo tirpiklio, jo vistiek reikia pridėti.

Fosforo oksichlorido molinis santykis su ilgos grandinės alkoholiu turi būti, pavyzdžiui, tarp 1,5:1 ir 0,8:1.

I reakcija yra pridedamas aminoalkoholio arba amonioalkoholio druskos perteklius, palyginus su ilgos grandinės alkoholio kiekiu (perteklius, skaičiuojant moliais, yra apie 1,1-1,5).

Jeigu fosforo oksichlorido reakcija su ilgos grandinės alkoholiu vykdoma esant bazei, šios bazės kiekis yra nuo 1 iki 3 molių, o $POCl_3$ yra 1 molis. Gaminant fosforo rūgšties diesterį, naudojamos bazės kiekis yra nuo 1 iki 5 molių, skaičiuojant 1 moliui medžiagos.

Fosforo oksichlorido reakcija su ilgos grandinės alkoholiais atliekama, esant $-30 - +30^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, dažniausia $-15 - +5^{\circ}\text{C}$, ypatingai tarp -10°C ir -5°C .

5 Ši reakcija vykdoma 0,5-5 val., dažniausiai 1-3 val., ypatingai 1,5-2 val. Jei reakcija vykdoma esant bazei, ji paprastai būna greita (apie 30 min.).

10 Po to pridedamas aminoalkoholis arba amonioalkoholio druska dalimis arba iš karto.

15 Kaip amonioalkoholių druskos yra tinkamos amonioalkoholių mineralinių rūgščių (tokių kaip pvz., sieros rūgšties, druskos rūgšties) druskos, arba kitokios organinių rūgščių (pvz., acto, p-toluolsulfurūgšties) ir panašios druskos.

20 Ši reakcijos stadija vykdoma inertiniame tirpiklyje. Tinkami yra tie patys tirpikliai, kaip ir fosforo oksichlorido sąveikos su ilgos grandinės alkoholiais reakcijai, jeigu pastaroji reakcija yra vykdoma tirpiklyje.

25 Pridedama bazė yra tirpinama viename iš nurodytų tirpiklių, arba lašinama be tirpiklio į reakcijos mišinį.

30 Dažniausiai naudojami bazių tirpinimui tirpikliai yra: halogenus turintys angliavandeniliai, sotūs cikliniai eteriai, sotūs angliavandeniliai su 5-10 anglies atomų, skysti aromatiniai angliavandeniliai arba minėtų tirpiklių mišiniai. Čia turima galvoje tie patys tirpikliai, kurie gali būti naudojami fosforo oksichlorido sąveikos su ilgos grandinės alkoholiais
35 reakcijoje.

Pridėjus bazės, reakcijos mišinio temperatūra pakyla. Reikia stengtis, kad temperatūra būtų išlaikoma tarp 0°C ir 40°C , geriausia $10-30^{\circ}\text{C}$, ypatingai $15-20^{\circ}\text{C}$.

- 5 Po to, reakcijos mišinys maišomas $5-30^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, geriausia $15-25^{\circ}\text{C}$ temperatūroje (pavyzdžiui, nuo 1 iki 40 valandų, geriausia 3-15 valandų).

- 10 Gautas reakcijos produktas hidrolizuojamas, pridedant vandens. Hidrolizė turi būti atliekama $10-30^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, geriausia $15-30^{\circ}\text{C}$, ypač $15-20^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Hidrolizei naudojamame tirpale gali būti pridėta bazinių medžiagų. Tokios bazinės medžiagos gali būti šarminių ir žemės šarminių metalų karbonatai arba
- 15 hidrokarbonatai. Kad pilnai įvyktų hidrolizė, reikia maišyti dar 0,5-4 val., geriausia 1-3 val., ypač 1,5-2,5 val. $10-30^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, geriausia $15-25^{\circ}\text{C}$, ypač $18-22^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

- 20 Po to, reakcijos mišinys plaunamas vandens ir alkoholio (geriausiai alifatinio sotaus alkoholio, turinčio 1-4 anglies atomus) mišiniu, kuriame gali būti ir bazinė medžiaga. Vandens:alkoholio santykis mišinyje, pavyzdžiui, gali būti tarp 5 ir 0,5, geriausia 1-3 (pagal tūrį). Kaip bazinė medžiaga tokiame perplovimo mišinyje
- 25 gali būti panaudoti, pvz., šarminių ir žemės šarminių metalų karbonatai ir hidrokarbonatai, bei amoniakas (pvz., vandeninis amoniako tirpalas). Ypatingai tinka 3% natrio karbonato tirpalas vandenyje.

- 30 Reikalui esant, reakcijos mišinys gali būti plaunamas rūgščiu tirpalu.

- 35 Perplovimas rūgščiu tirpalu yra reikalingas nesureagavusios bazės pašalinimui iš reakcijos mišinio, ypač jeigu tirpikliu buvo naudotas metileno chloridas. Perplovimo tirpalas susideda iš vandens ir alkoholio.

Geriausiai tinka mišiniai, kuriuose yra alifatinis alkoholis, turintis 1-4 anglies atomus. Mišinyje gali būti ir rūgštis. Vandens:alkoholio santykis šiame mišinyje gali būti, pavyzdžiui, tarp 5 ir 0,5, geriausia 1-3 (pagal tūrį). Rūgštys šiame perplovimo mišinyje gali būti mineralinės arba organinės, pvz., druskos, sieros, vyno arba citrinos. Ypatingai tinka 10% druskos rūgšties tirpalas vandenyje.

10 Po to , dar kartą plaunama vandens ir alkoholio mišiniu. Geriausiai tinka mišiniai, kuriuose yra alifatinis alkoholis, turintis 1-4 anglies atomus. Šiame mišinyje gali būti ir bazinė medžiaga. Vandens:alkoholio santykis šiame mišinyje gali būti, pavyzdžiui, tarp 5 ir 0,5, geriausia 1-3.

Išplauto reakcijos mišinio porcijos supilamos kartu ir džiovinama įprastu būdu. Po to tirpiklis nugarinamas (geriausia vakuumu, pvz., nuo 5 iki 100 mbarų), pridėjus 150-1000 ml, geriausia 300-700 ml, ypač 450-550 ml alifatinio alkoholio (nurodytas alkoholio kiekis skaičiuojamas 1 moliui džiovinamo produkto). Šiam tikslui geriausiai tinka sotūs alifatiniai alkoholiai, kurių grandinę sudaro 1-5 anglies atomai. Ypač tinka n-
25 butanolis, izopropanolis. Šis alkoholio pridėjimas reikalingas tam, kad būtų visiškai pašalintas vanduo ir nesusidarytų putos.

Toliau produktas gali būti valomas taip: nevalytas produktas tirpinamas karštame etanolyje, nufiltruojamos neištirpusios liekanos ir apdirbamas mišraus tipo jonitais, pvz., amberlitu MB 3 etanolio tirpale. Vietoj mišraus tipo jonitų gali būti panaudoti ir kiti pramoniniu būdu gaminami rūgštiniai arba baziniai
35 jonitai, kurie gali būti sumaišomi, arba iš pradžių panaudojamas vienas, o po to kitas.

- Medžiaga iškristalinama iš tirpalo, pridėjus ketonų, pvz. acetono arba metiletilketono, o kai kuriais atvejais pakanka įpilti aukščiau minėtų tirpiklių. Kartais gali būti tikslinga produkto valymui panaudoti kolonėlių chromatografiją arba ekspres-chromatografiją per silikagelį. Eliuentu gali būti, pavyzdžiui, mišinys iš chloroformo, metileno chlorido, metanolio ir 25% amoniako tirpalo.
- 10 Gavimo būdas B yra tolimesnis produktų, gautų pagal būdą A, prijungiant aminoalkoholį, alkilinimas. Alkilinimo agentais gali būti panaudoti, pavyzdžiui, toluolsulfurūgšties metilo esteris arba dimetilsulfatas. Tirpikliais gali būti aukščiau minėti tirpikliai.
- 15 Kaip bazinės medžiagos gali būti panaudoti, pavyzdžiui, šarminių metalų karbonatai. Reakcija vykdoma aukštesnėje temperatūroje, pvz., tirpiklio virimo temperatūroje.

20 Pavyzdžiai

1 pavyzdys

Pavadinimas (IUPAC nomenklatūra):

25

4-(((oktadeciloksi)hidroksifosfenil)oksi)-1,1-dimetilpiperidinio hidroksido vidinė druska

Sutrumpintas pavadinimas:

30

Oktadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il)fosfatas

$C_{25}H_{52}NO_4P$ (461,66) $\cdot 1/2 H_2O$

35

Gavimo būdas A:

- 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido įdedama į 100 ml chloroformo ir atšaldoma iki 5-10°C. Per 30 min. maišant sulašinama 27,0 g (0,10 mol) 1-oktadekanolio, ištirpinto 100 ml chloroformo ir 35 ml piridino.
5. Maišoma dar 30 min. 5-10°C temperatūroje ir pridedama 39,1 g (0,13 mol) 4-hidroksi-1,1-dimetilpiperidinio tozilato. Pridėjus dar 40 ml piridino ir 30 ml DMF, maišoma kambario temperatūroje 24 valandas. Po to hidrolizuojama 15 ml vandens, maišant dar 30 minučių.
10. Organinis sluoksnis plaunamas vandens/metanolio (1:1), 3% Na₂CO₃/metanolio (1:1) ir vėl vandens/metanolio (1:1) mišiniais (po 200 ml). Organinė fazė nugarinama, liekana tirpinama 300 ml karšto etanolio, atšaldoma ir filtruojama. Filtratas maišomas su 80 g jonito -
15. amberlito MB 3 - nufiltruojamas jonitas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana kristalinama iš 300 ml metil-etilketono, nuspaudžiama ir džiovinama vakuumu virš P₂O₅.
20. Išeiga: 4,71 g (10%).

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	65,26	11,63%	2,62%
Rasta:	64,38%	11,61%	2,73%
	65,04%	11,80%	2,78%

Plonasluoksnė chromatograma:

25. (Chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)
R_f = 0,17
(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)
R_f = 0,12

30

Lyd. temp: 270-271°C (skyļa).

Gavimo būdas B:

20,1 ml (0,22 mol) fosforo oksichlorido įdedama į 100ml metileno chlorido, atšaldoma iki 5-10°C temperatūros ir 30 min. laikotarpyje maišant pridedama 54,1 g (0,20 mol) oktadekanolio tirpalas 400 ml metileno chlorido ir 70,5 ml piridino. Maišoma dar vieną valandą ir po to lašinamas 29,9 g (0,26 mol) 4-hidroksi-1-metilpiperidino tirpalas 80 ml piridino. Maišoma 3 val. 10°C temperatūroje, po to, šaldant ledu, hidrolizuojama 30 ml vandens, maišant dar vieną valandą. Organinis sluoksnis plaunamas vandens/metanolio (1:1), 3% druskos rūgšties/metanolio (1:1) ir vandens/metanolio (1:1) mišiniais (po 200 ml). Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 , nugarinama iki nuosėdų atsiradimo ir sumaišoma su 1:1 metiletilketono. Iš 1:1 metiletilketono išsiskyre kristalai džiovinami vakuume virš P_2O_5 .

Išeiga: 54,1 g (60%) oktadecil-(1-metilpiperidino-4-il)-fosfato.

98,1 g (0,22 mol) oktadecil-(1-metilpiperidino-4-il) fosfato suspenduojama 500 ml absoliutaus etanolio ir pašildoma iki virimo. Virinant su grįžtamu šaldytuvu dviejų valandų bėgyje dedama pakaitomis padalintų į 8 porcijas iš viso 71,8 g (0,39 mol) p-toluol-sulforūgšties metilo esterio ir 26,5 g (0,19 mol) kalio karbonato. Pridėjus minėtas medžiagas, virinama dar vieną valandą su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldoma, nufiltruojama, filtratas nugarinamas iki pusės tūrio, ir tirpalas sumaišomas su 150 g drėgno jonito (amberlito MB 3). Maišoma dvi valandas, po to tirpalas filtruojamas per adsorbento Kieselguro/aktyvuotos anglies sluoksnį. Filtratas nugarinamas ir medžiaga iškristalinama, pridėjus acetono. Kristalinė medžiaga perkristalinama iš metiletilketono ir džiovinama vakuume virš P_2O_5 .

Išeiga: 46,1 g (46%) okta-decil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il) fosfato.

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	65,26%	11,63%	2,62%
Rasta:	65,18%	11,62%	2,68%
	65,07%	11,71%	2,70%

5 Lyd. temp.: 271-272°C (skyla).

2 pavyzdys

Heksadecil-piperidinio-4-il-fosfatas

10

$C_{21}H_{44}NO_4P$ (405,558)

7,1 ml (77 mmol) fosforo oksichlorido ištirpinama 50 ml sauso tetrahidrofurano ir atšaldoma iki 5-10°C temperatūros. Maišant lašinamas 17 g (70 mmol) heksadekanolio ir 48 ml trietilamino tirpalas 150 ml tetrahidrofurano. Po to maišoma dar 30 min., laikant ledo vonioje ir paliekama, kad sušiltų iki kambario temperatūros. 10,1 g (100 mmol) 4-piperidinolio ištirpinama 100 ml tetrahidrofurano, sumaišoma su 17 ml trietilamino ir maišant, lašinama į reakcijos mišinį taip, kad temperatūra nepakiltų virš 40°C. Pabaigus lašinimą, virinama su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Iš dar karšto tirpalo nufiltruojamas trietilamonio chloridas, atšaldomas filtratas ir maišant išpilamas į ledą ir 2 M druskos rūgšties mišinį. Atšaldžius šaldytuve, iškrenta produktas; jis tirpinamas metileno chloride, džiovinamas $MgSO_4$, nugarinamas tirpiklis ir chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25% amoniako (70:30:5) mišinį. Frakcijos, kuriose yra produktas, supilamos kartu, nugarinamas tirpiklis ir kristalinama iš metanolio. Produktas džiovinamas vakuume virš P_2O_5 .

Išeiga: 10,0 g (35%).

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	62,19%	10,94%	3,45%
Rasta:	65,15%	11,14%	3,54%
	62,41%	11,19%	3,34%

Plonasluoksnė chromatograma:

- 5 (Chloroformas/metanolis/25% amoniakas
70:20:10)
 $R_f = 0,42$
(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)
 $R_f = 0,33$

10

3 pavyzdys

Heksadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il)fosfatas

- 15 $C_{25}H_{52}NO_4P \cdot (461,64) \cdot H_2O$

- 5,7 g (14 mmol) heksadecil-piperidinio-4-il-fosfato ištirpinama 100 ml metanolio ir sumaišoma su 11,6 g (84 mmol) kalio karbonato. Intensyviai maišant, per 30 min. sulašinama 4,0 ml (42 mmol) dimetilsulfato. Po to, mišinys maišomas 4 val. 40°C temperatūroje, atšaldomas, filtruojamas ir nugarinamas. Liekana išsodinama acetonu, nusiurbama ir tirpinama 100 ml 96% etanolio. Pridedama 15 g jonito (amberlito MB 3) ir maišoma 3 valandas. Nufiltruojamas jonitas, tirpalas nugarinamas ir produktas perkristalinamas du kartus iš metiletilketono.

- 25 Džiovinamas vakuume virš P_2O_5 .

- 30 Išeiga: 3,70 g (61%).

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	61,17%	11,16%	3,10%
Rasta:	60,83%	11,14%	2,99%

60,92%

11,26%

3,00%

Plonasluoksni chromatograma:

- 5 (chloroformas/metanolis/25% amoniakas
70:20:10)
 $R_f = 0,28$
(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)
 $R_f = 0,13$
Lyd.temp: 230°C (skylė).

10

4 pavyzdys

Erucil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il) fosfatas

- 15 $C_{29}H_{59}NO_4P \cdot H_2O$ (515,765) .H₂O

- 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido įdedama į 50 ml chloroformo ir 5-10°C temperatūroje sulašinamas 32,5 g (0,10 mol) erucilo alkoholio ir 32 ml piridino tirpalas
- 20 100 ml chloroformo. Maišoma pusę valandos ir pridedama iš karto 39,1 g (0,13 mol) 4-hidroksi-1,1-dimetilpiperidinio tosilato. Po to sulašinama 40 ml piridino, leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma dar 3 valandas. Po to hidrolizuojama 15 ml vandens,
- 25 maišant dar pusę valandos ir plaunama vandens/metanolio (1:1), 3% natrio karbonato tirpalo/metanolio (1:1), 3% citrinos rūgšties/metanolio (1:1) ir vandens/metanolio (1:1) mišiniais (po 100 ml). Organinis sluoksnis nugarinamas, iš liekanos išsodinama medžiaga, pridedant acetono, ir tirpinama 150 ml 96% etanolio. Tirpalas
- 30 maišomas 3 valandas su 20 g jonito (amberlito MB 3) ir nuskaidrinamas, filtruojant per Kieselgurą. Nugarinama ir chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant chloroformo/metanolio/25% amoniako (70:40:10)
- 35 mišinį. Produktą turinčios frakcijos supilamos kartu ir vakuume sausai išgarinamas tirpiklis.

Išeiga: 4,4 g (9%):

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	65,26%	11,63%	2,62%
Rasta:	64,38%	11,61%	2,73%
	65,04%	11,80%	2,78%

Plonasluoksnė chromatograma:

- 5 (chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:20:10)
 $R_f = 0,30$.

5 pavyzdys

10

Hėksadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-3-il)fosfatas

$C_{23}H_{46}NO_4P \cdot (433,616) \cdot H_2O$

- 15 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido įdedama į 50 ml chloroformo ir atšaldoma iki 0-10°C temperatūros. 24,2 g (0,10 mol) n-heksadekanolio ištirpinama 100 ml chloroformo, sumaišoma su 32 ml piridino ir per pusę valandos, šaldant ledu, sulašinama į fosforo oksichlorido tirpalą. Maišoma dar pusę valandos, pridedama iš karto 39,2 g (0,13 mol) 3-hidroksi-1,1-dimetilpiperidinio tosilato ir kambario temperatūroje per 15 min. sulašinama 40 ml piridino. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 valandų, po to hidro-
- 25 lizuojamas 15 ml vandens, maišant dar pusvalandį, ir plaunamas vandens/metanolio (1:1), 3% natrio karbonato tirpalo/metanolio (1:1), 3% citrinos rūgšties/metanolio (1:1) ir vandens/metanolio (1:1) mišiniais (po 100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Liekana tirpinama 150 ml 96% etanolio,
- 30 nufiltruojama ir filtratas maišomas su jonitu (amberlitu MB 3). Jonitas nufiltruojamas, tirpalas

nugarinamas, pridedama acetono ir išsiskyre kristalai nusiurbiami. Džiovinama vakuume virš P_2O_5 .

Išeiga: 13,5 g (31%).

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	61,17%	11,16%	3,10%
Rasta:	60,78%	11,41%	2,87%
	60,85%	11,31%	2,86%

5

Plonasluoksne chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

10

$R_f = 0,37$.

6 pavyzdys

Oktadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-3-il) fosfatas

15

$C_{25}H_{52}NO_4P$ (461,670) $\cdot 1/2 H_2O$

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido, 27,0 g (0,10 mol) oktadekanolio, 32+40 ml piridinio ir 39,2 g (0,13 mol) 3-hidroksi-1,1-dimetilpiperidinio tozilatū.

20

Išeiga: 18,7 g (40%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	63,80%	11,35%	2,98%
Rasta:	63,38%	11,72%	2,63%
	63,61%	11,98%	2,61%

25

Plonasluoksne chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

$R_f = 0,35$.

7 pavyzdys

Heksadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-2-il)fosfatas5 $C_{24}H_{50}NO_4P$ (447,643).1/2 H_2O

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido, 24,2 g (0,10 mol) heksadekanolio, 32+40 ml piridino ir 41,0 g (0,13 mol)

10 2-hidroksimetil-1,1-dimetilpiperidinio tozilato.

Išeiga: 22,9 g (51%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	63,13%	11,26%	3,07%
Rasta:	63,69%	11,73%	3,04%
	63,75%	11,71%	3,04%

Plonasluoksnė chromatograma:

15

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

 $R_f = 0,47$.

20 8 pavyzdys

Oktadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-2-il)fosfatas25 $C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,697).1/2 H_2O

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 ml (0,11 mol) fosforo oksichlorido, 27,0 g (0,13 mol) oktadekanolio, 32-40 ml piridino ir 41,0 g (0,13 mol) 2-hidroksimetil-1,1-dimetilpiperidinio tozilato.

30

Išeiga: 23,9 g (50%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	64,43%	11,44%	2,89%

16

Rasta: 64,50% 11,61% 2,67%
 64,11% 11,49% 2,77%

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
 25% amoniake 70:40:10)

5

$R_f = 0,47$.

9 pavyzdys

10 Heksadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-3-il)fosfatas

$C_{24}H_{50}NO_4P$ (447,643) · 1 H_2O

15 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 ml
 (0,11 mol) fosforo oksichlorido, 24,2 g (0,10 mol)
 heksadekanolio, 32+40 ml piridino ir 41,0 g (0,13 mol)
 3-hidroksimetil-1,1-dimetilpiperidinio tozilato.

Išeiga: 17,2 g (39%).

Elementinė analizė:

	C	H	N
Išskaičiuota:	61,91%	11,26%	3,01%
Rasta:	62,32%	12,21%	2,86%
	61,79%	11,96%	2,89%

20

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
 25% amoniake 70:40:10)

25

$R_f = 0,29$

10 pavyzdys

Oktadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-3-il)fosfatas

30

$C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,697) · H_2O

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 ml (0,11 mol) oktadekanolio, 32-40 ml piridino ir 41,0 g (0,13 mol) 3-Hidroksimetil-1,1-dimetilpiperidinio tozilato.

5

Išeiga: 16,7 g (35%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	63,25%	11,43%	2,84%
Rasta:	62,98%	12,21%	2,76%
	63,67%	12,47%	2,80%

Plonasluoksnė chromatograma:

- 10 (chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,30$

11 pavyzdys

15

Tetradecil-(1,1-dimetilheksahidroazepinio-4-il)fosfatas

$C_{22}H_{46}NO_4P$ (419,54) · H₂O

- 20 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 9,6 g (45 mmol) tetradekanolio, 4,6 ml (50 mmol) fosforo oksichlorido, 10 = 20 ml piridino ir 21,3 g (67,5 mmol) hidroksi-1,1-dimetiltetrahidrodiazepinio tozilato. Valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį,
- 25 eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25% amoniako 70:40:10 mišinį.

Išeiga: 2,70 g (15%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	60,40%	11,05%	3,20%
Rasta:	60,47%	11,29%	3,63%
	60,78%	11,52%	3,68%

Plonasluoksne chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

5 $R_f = 0,30$

(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)

$R_f = 0,08$

12 pavyzdys

10

Heksadecil-(1,1-dimetilheksahidroazepirio-4-il)fosfatas

$C_{24}H_{48}NO_4P$ (445,62)

15 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,8 g
(45 mmol) heksadekanolio, 4,6 ml (50 mmol) fosforo
oksichlorido, 10+20 ml piridino ir 21,3 g (67,5 mmol)
4-hidroksi-1,1-dimetilheksahidroazepinio tozilato. Va-
lomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį,
20 eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25%
amoniako 70:30:10 mišinį.

Išeiga: 5,0 g (25%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	64,69%	10,86%	3,14%
Rasta:	63,90%	11,54%	3,22%
	64,08%	11,59%	3,24%

25 Plonasluoksne chromatograma:

(chloroformas/metanolis/25% amoniakas
80:25:5)

$R_f = 0,10$

30

(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)

$R_f = 0,10$

Lyd. temp.: 250°C (skyla)

13 pavyzdys

Okt. decil-(1,1-dimetilheksahidroazepinio-4-il)fosfatas5 $C_{26}H_{54}NO_4P$ (475, 695) .1/2 H_2O

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 12,1 g (45 mmol) oktadekanolio, 4,6 ml (50 mmol) fosforo oksichlorido, 10+20 ml piridino ir 21,3 g (67,5 mmol) 4-hidroksi-1,1-dimetilheksahidroazepinio tozilato. Valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25% amoniako 70:30:10 mišinį.

15 Išėiga: 5,5 g (26%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	64,43%	11,44%	2,89%
Rasta:	64,54%	11,64%	2,82%
	64,66%	11,58%	2,64%

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
20 25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,22$

Lyd. temp.: 250°C (skyla)

25 14 pavyzdys

cis- Δ^9 -Oktadecenil-(1,1-dimetilheksahidroazepinio-4-il)fosfatas30 $C_{26}H_{52}NO_4P$ (473, 679) . H_2O

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 12,1 g (45 mmol) cis- Δ^9 -oktadecenolio, 4,6 ml (50 mmol)

fosforo oksichlorido, 10+20 ml piridino ir 21,3 g (67,5 mmol) 4-hidroksi-1,1-dimetilheksahidroazepinio tozilatato. Valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chloridą/metanolį/25% amoniaką 70:30:10.

Išeiga: 4,5 g (21%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	63,51%	11,07%	2,85%
Rasta:	64,05%	11,21%	3,10%
	63,80%	11,06%	3,06%

Plonasluoksnė chromatograma:

10

(chloroformas/metanolis/25% amoniakas
70:40:10)

$R_f=0,28$

(1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40:10:10)

15

$R_f=0,10$

15 pavyzdys

Eikozil-(1,1-dimetilheksahidroazepinio-4-il)fosfatas

20

$C_{28}H_{58}NO_4P \cdot H_2O$ (503,754)

Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 13,4 g (45 mmol) eikozanolio, 4,6 ml (50 mmol) fosforo oksichlorido, 10+20 ml piridino ir 21,3 g (67,5 mmol) 4-hidroksi-1,1-dimetilheksahidroazepinio tosilato. Valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25% amoniako 70:30:10 mišinį.

30

Išeiga: 5,7 g (25%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	64,46%	11,59%	2,68%

21

Rasta:	63,51%	11,48%	2,95%
	64,00%	11,79%	2,91%

Plonasluoksne chromatograma:

5 (chloroformas/metanolis/25% amoniakas
70:40:10)
 $R_f = 0,12$

16 pavyzdys

10 Erucil-(1,1-dimetilheksahidroazepinio-4-il)fosfatas

$C_{30}H_{60}NO_4P$ (529,789) · H_2O

15 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 16,2 g
(50 mmol) erucilo alkoholio, 5,1 ml (55 mmol) fosforo
oksichlorido, 18 + 30 ml piridino ir 20,5 g (65 mmol)
4-hidroksi-1,1-dimetilheksahidroazepinio tozilate. Va-
lomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį,
eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25%
20. amoniako 70:30:10 mišinį.

Išeiga: 4,1 g (15%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	65,78%	11,41%	2,56%
Rasta:	65,76%	12,01%	2,97%
	65,82%	11,63%	2,96%

Plonasluoksne chromatograma:

25

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,30$

17 pavyzdys

Oktadecil-(1,1-dimetilpirolidinio-3-il)fosfatas

5 $C_{24}H_{50}NO_4P$ (447,643) $\cdot 1/2 H_2O$

10 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 3,25 g (12 mmol) oktadekanolio, 1,21 ml (13 mmol) fosforo oksichlorido, 3,7 + 4,8 ml piridino ir 4,31 g (15 mmol) hidroksi-1,1-dimetilpirolidinio tozilato. Išskirtas produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 1,31 g (25%)

Elementinė analizė:

	C	H	N
Išskaičiuota:	63,13%	11,26%	3,07%
Rasta:	62,99%	11,28%	2,80%
	62,74%	11,27%	2,89%

15

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

20

$R_f = 0,25$

18 pavyzdys

Heksadecil-2-(1,1-dimetilpirolidinio-2-il)etilfosfatas

25

$C_{24}H_{50}NO_4P$ (447,643) $\cdot H_2O$

30 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 9,21 g (38 mmol) heksadekanolio, 3,9 ml (42 mmol) fosforo oksichlorido, 13 + 16 ml piridino ir 15,8 g (50 mmol) 2-(2-hidroksietil)-1,1-dimetilpirolidinio tozilato. Išskirtas produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 6,0 g (35%)

Elementinė analizė:

	C	H	N
Išskaičiuota:	61,91%	11,26%	3,01%
Rasta:	61,82%	11,69%	3,21%
	61,93%	11,86%	3,28%

Plonasluoksnė chromatograma:

- 5 (chlorofomas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,38$

19 pavyzdys

10

Oktadecil-2-1,1-dimetilpirolidinio-2-il)etilfosfatas

$C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,697). $1/2 H_2O$

- 15 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 g
(38 mmol) oktadekanolio, 3,9 ml (42 mmol) fosforo
oksichlorido, 13 + 16 ml piridino ir 15,8 g (50 mmol) 2-
(2-hidroksietil)-1,1-dimetilpirolidinio tozilate. Išs-
kirtas produktas valomas tirpinant 96% etanolyje ir
20 apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 7,8 g (43%)

Elementinė analizė:

	C	H	N
Išskaičiuota:	64,43%	11,44%	2,89%
Rasta:	64,69%	11,77%	2,64%
	64,84%	11,88%	2,69%

Plonasluoksnė chromatograma:

25

- (chloroformas/metanolis/1 M natrio acetato
25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,35$

20 pavyzdys

Heksadecil-(1,1-dimetilpirolidinio-2-il)metilfosfatas

5 $C_{23}H_{48}NO_4P$ (433,616) $\cdot 1/2 H_2O$

10 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 9,21 g (38 mmol) heksadekanolio, 3,9 ml (42 mmol) fosforo oksichlorido, 13 + 16 ml piridino ir 15,1 g (50 mmol) 2-hidroksimetil-1,1-dimetilpirolidinio tozilato. Produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 8,3 g (51%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	62,41%	11,16%	3,16%
Rasta:	62,09%	11,48%	3,01%
	62,25%	11,66%	3,09%

15

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1 M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)

20

$R_f = 0,33$

21 pavyzdys

Oktadecil-(1,1-dimetilpirolidinio-2-il)metilfosfatas

25

$C_{25}H_{52}NO_4P$ (461,67) $\cdot 1/2 H_2O$

30 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 10,3 g (38 mmol) oktadekanolio, 3,9 ml (42 mmol) fosforo oksichlorido, 13 + 16 ml piridino ir 15,1 g (50 mmol) 2-hidroksimetil-1,1-dimetilpirilidinio tozilato. Produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 9,0 g (52%)

Elementinė analizė:

	C	H	N
Išskaičiuota:	63,80%	11,35%	2,98%
Rasta:	63,13%	11,57%	2,84%
	63,55%	11,66%	2,82%

Plonasluoksnė chromatograma:

- 5 (chloroformas/metanolis/1M natrio acetatas
25% amoniako 70:40:10)
 $R_f = 0,35$

22 pavyzdys

10

Heksadecil-(1-metilchinuklidinio-3-il)fosfatas

$C_{24}H_{48}NO_4P$ (445,64) · 1,5 H_2O

- 15 2,7 ml (30 mmol) fosforo oksichlorido ištirpinama 25 ml chloroformo, atšaldoma iki 5-10°C temperatūros ir per vieną valandą sulašinamas tirpalas iš 6,4 g (26 mmol) heksadekanolio ir 10 ml piridino 50-je ml chloroformo. Maišoma pusę valandos kambario temperatūroje, pridedama
- 20 4,5 g (35 mmol) 3-hidroksichinuklidino ir 5 ml piridino 10-je ml chloroformo. Mišinys maišomas 5 val kambario temperatūroje ir hidrolizuojamas 15 ml vandens, maišant dar pusę valandos. Po to plaunama du kartus po 100 ml vandens/metanolio (1:1) mišiniu. Organinis sluoksnis
- 25 džiovinamas magnio sulfatu ir sausai nugarinamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio 80:25 ir metileno chlorido/metanolio/25% amoniako 80:25:5 mišinius. Produkta turinčios frakcijos supilamos kartu, sausai
- 30 nugarinama ir produktas kristalinamas iš acetono. Džiovinama vakuume virš P_2O_5 .

Išeiga: 4,95 g (44%) heksadecil-(chinuklidinio-3-il)fosfato.

4,95 g (11,5 mmol) heksadecil-(chinuklidinio-3-il)fosfato ištirpinama 30-je ml metanolio, turinčio 13,7 g (69 mmol) kalio karbonato ir 8,5 ml vandens, ir intensyviai maišant, sumaišoma su 3,3 ml (35 mmol) dimetilsulfato tirpalu 5 ml metanolio. Maišoma 14 valandų kambario temperatūroje, nufiltruojamos neorganinės druskos, o filtratas sausai išgarinamas. Liekana tirpinama metileno chloride, filtruojama ir chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio/25% amoniako 70:30:5 mišinį.

15 Produkta turinčios frakcijos supilamos kartu, sausai išgarinama ir produktas kristalinamas iš acetono. Džiovinama vakuumu virš P_2O_5 .

20 Išeiga: 2,7 g (49%)

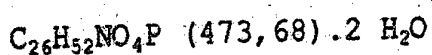
Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	60,99%	10,88%	2,96%
Rasta:	61,38%	11,04%	3,29%
	61,46%	11,22%	3,25%

Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/25% amoniakas
70:40:10)
25 $R_f = 0,44$

23 pavyzdys

30 Oktadecil-(1-metilchinuklidinio-3-il)fosfatas



5 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 18,3 g (67,5 mmol) oktadekanolio, 7,0 ml (75 mmol) fosforo oksichlorido, 18 - 20 ml piridino ir 28,3 g (90 mmol) 3-hidroksi-1-metilchinuklidinio tozilato. Produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3).

Išeiga: 18,4 g (57%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	61,27%	11,07%	2,75%
Rasta:	61,27%	10,91%	2,45%
	61,95%	11,23%	2,51%

10 Plonasluoksnė chromatograma:

(chloroformas/metanolis/1M natrio acetatas.
25% amoniake 70:40:10)

$R_f = 0,37$

15 (1-butanolis/acto rūgštis/vanduo 40;10;10)

$R_f = 0,13$

24 pavyzdys

20 Heksadecil-(1,1-dimetiltropanio-4-il)fosfatas

$C_{25}H_{50}NO_4P$ (459,654) · H₂O

25 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 12,1 g (50 mmol) heksadekanolio, 5,1 ml (55 mmol) fosforo oksichlorido, 17 + 40 ml piridino ir 21,3 g (65 mmol) 4-hidroksi-1,1-dimetiltropanio tozilato. Produktas valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu (amberlitu MB 3). Perkristalinama iš acetono.

30

Išeiga: 11,3 g (49%)

Elementinė analizė:	C	H	N
Išskaičiuota:	62,86%	10,97%	2,93%

28

Rasta:	62,45%	11,52%	2,82%
	62,58%	11,52%	2,75%

Plonasluoksne chromatograma:

5 (chloroformas/metanolis/1M natrio acetatas
25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,28$

25 pavyzdys

10 Oktadecil-(1,1-dimetiltropanio-4-il)fosfatas

$C_{27}H_{54}NO_4P$ (487,708)

15 Gaunamas pagal 5 pavyzdyje aprasyta metodika iš 13,5 g
(50 mmol) oktadekanolio, 5,1 ml (55 mmol) fosforo
oksichlorido, 17 + 20 ml piridino ir 21,3 g (65 mmol)
4-hidroksi-1,1-dimetiltropanio tozilato. Produktas
valomas, tirpinant 96% etanolyje ir apdorojant jonitu
(amberlitu MB 3).

20

Išeiga: 10,7 g (44%)

Elementinė analizė:

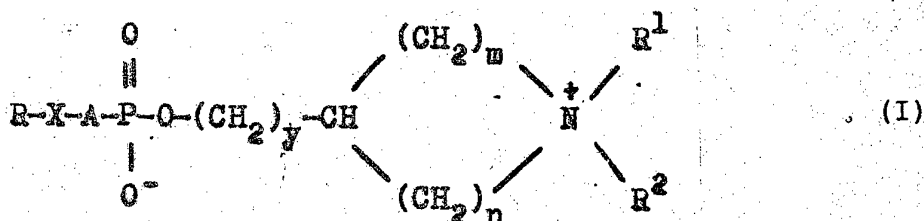
	C	H	N
Išskaičiuota:	66,49%	11,16%	2,87%
Rasta:	65,72%	11,48%	2,64%
	66,27%	11,78%	2,65%

Plonasluoksne chromatograma:

25 (chloroformas/metanolis/1M natrio acetatas
—25% amoniake 70:40:10)
 $R_f = 0,22$

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

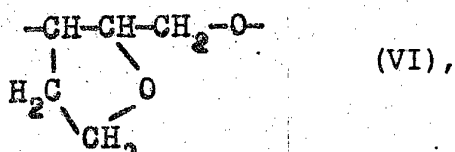
1. Fosfolipidai, kurių bendra formulė I



kurioje R yra linijinės arba šakotos grandinės alkilo liekana, turinti nuo 10 iki 24 anglies atomų, kurioje taip pat gali būti nuo vienos iki trijų dvigubų arba trigubų jungčių;

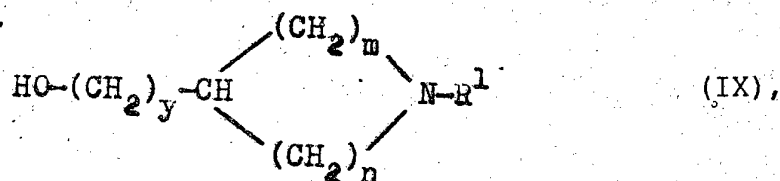
R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis arba tiesios grandinės arba šakotos ciklinės sočios arba nesočios alkilo liekanos, turinčios nuo 1 iki 6 anglies atomų, kuriose gali būti Cl-, OH- arba NH_2 - grupės, arba dvi šios liekanos gali būti sujungtos į žiedą;

A yra vienguba jungtis, arba grupės, kurių formulės:



kuriose grupės nuo (II) iki (VI) yra taip orientuotos, kad deguonis yra prijungtas prie junginių (I) fosforo

kurioje R_1 ir R_2 , y , m ir n yra tokie, kaip nurodyta 1 punkte, o Y yra halogenidas, mezilatas arba tozilas, paverčia į junginius, kurių formulė (I), o taip junginius, kurių bendra formulė



10

kurioje R_1 , y , m ir n yra tokie, kaip nurodyta 1 punkte, reikalui esant, gali būti paversti į junginius, kurių formulė (I), kur R_1 ir/arba R_2 yra vandenilis, veikia alkilinio agentais R_2-X , kur R_2 turi 1 punkte nurodytas reikšmes, o Y yra chloras, bromas, jodas, tozilo arba mezilo grupės, panaudojant žinomas metodikas.

15

20

7. Junginių, kurių formulė I, valymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginių, kurių formulė I, gautų žinomais būdais arba 6 punkte aprašytais būdais, tirpalą organiniame tirpiklyje apdoroja mišraus tipo jonitu, arba iš pradžių rūgštinio, o po to bazinio tipo jonitu, arba tuo pačiu metu ir rūgštinio, ir bazinio tipo jonitu.

25

30

8. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip veiklioji medžiaga joje yra vienas arba daugiau junginių, paminėtų 1-5 punktuose, arba jų farmaciškai tinkamos druskos, kurioje gali būti ir farmacijoje įprasti nešėjai, pagalbinės medžiagos, užpildai ir tirpikliai, o veikliosios medžiagos kiekis yra nuo 50 mg iki 250 mg.

35

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip veiklioji medžiaga joje yra oktadecil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il)fosfatas, okta-

decil-(1,1-dimetilperhidroazepinio-4-il)fosfatas, erucil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il)fosfatas, erucil-(1,1-dimetilperhidroazepinio-4-il)fosfatas, kurioje veikliųjų medžiagų kiekis yra nuo 50 mg iki 250 mg.

5

10. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad kaip veiklioji medžiaga joje yra okta-decil-(1,1-dimetilpiperidinio-4-il)fosfatas, kurioje veikliosios medžiagos kiekis yra nuo 50 mg iki 250 mg.

10

11. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas kovoje su vėžiniais augliais.

15

12. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas kovoje su protistinėmis arba grybelinėmis ligomis, ypač leišmanioze.

20

13. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas autoimuninių ligų terapijoje, ypač išsėtinės sklerozės atveju.

25

14. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas odos ligų terapijoje, ypač psoriazės atveju.

30

15. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas kaulų smegenų pakenkimų terapijoje, gydant su citostatikais ir kitomis medžiagomis, veikiančiomis kaulų smegenų pakenkimus.

35

16. Farmacinės kompozicijos pagal 8 arba 9 punktą panaudojimas virusinių ligų terapijoje, tame tarpe ir AIDS.

17. Priešnavikinio vaisto gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad pagamina kompoziciją, kurioje

kaip veiklioji medžiaga yra vienas arba daugiau 1-5
puntuose nurodytų junginių ir kurioje gali būti
farmacijoje įprasti nešėjai, pagalbinės medžiagos,
užpildai ir tirpikliai.