

(19)



(10) **LT 3374 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3374**

(51) Int.Cl.⁵: **C07J 9/00,
C07J 75/00,
A61K 31/575**

(21) Paraiškos numeris: **IP709**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 08 25**

(60) SU duomenys: **SU 5001317, 1991 08 08**

(31,32,33) Prioritetas: **40 25 342.2, 1990 08 10, DE**

(72) Išradėjas:

Ulrich Stache, DE

Walter Duerckheimer, DE

Hans-Georg Alpermann, DE

Walter Petri, DE

(73) Patento savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

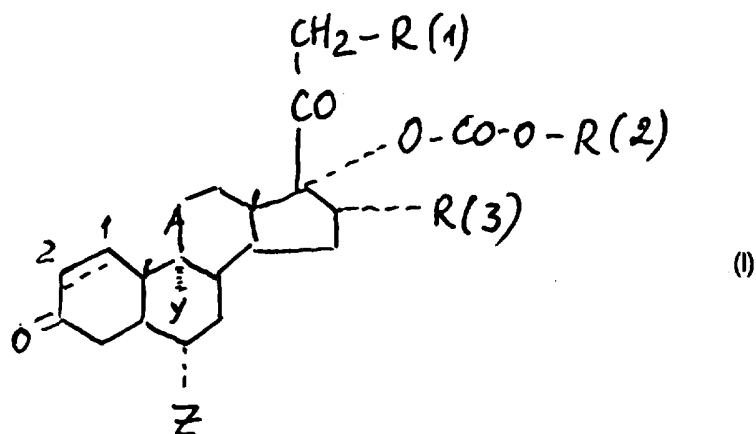
Reda Žabollėnė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

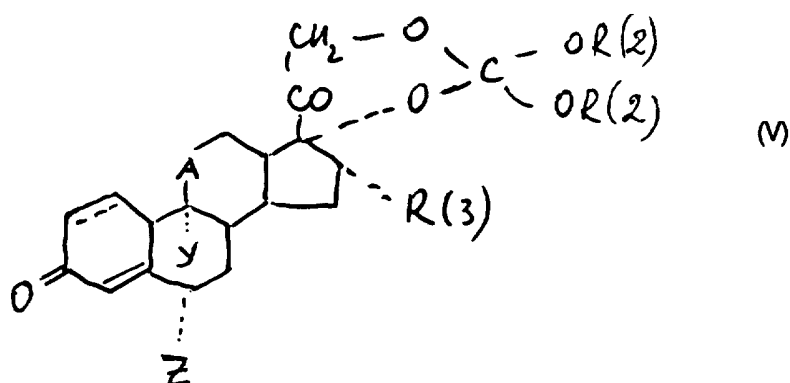
Pakeisti kortikoid-17-alkilkarbonatai, jų gavimo būdas ir vaistinių preparatų gavimo būdas

(57) Referatas:

Kortikoid-17-alkilkarbonatai, kurių bendra formulė I,



kur A = CHOH bet kuriuo erdviniu atveju, C=O, CH₂; Y = H, F, Cl; Z = H, F, CH₃; R(1) = Hal, O-acilas, karbonilalkilas, sulfonogšties alkilo esteris, sulfonogšties arilo esteris; R(2) = šakotas alkilas arba (CH₂)₂₋₄-OCH₃ ir R(3) = H, metilas, gaunami hidrolizuojant silpna rūgštimi junginį V



o gautą 21-hidroksijunginį, kurio bendra formulė I, kur R₁=OH, esterifikuojant karboninės rūgšties, kurios bendra formulė VI, halogenanhidridu arba anhidridu

R(4) - (CH₂)_n - COOH

VI

arba halogenformiatu, kurio bendra formulė VII

R(4) - (CH₂)_n - OCO - Hal

VII

arba sulfonogšties halogenidu, kurio bendra formulė VIII

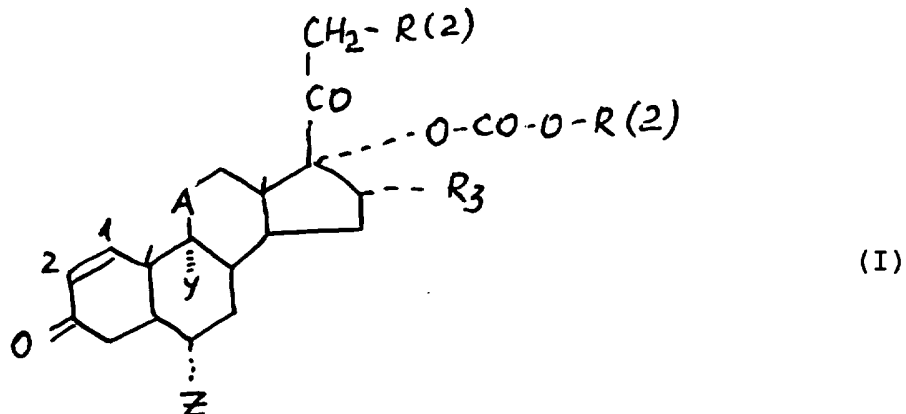
R(5) - SO₂ - Hal

VIII

ir, esant reikalui, vykdoma reakcija tarp gauto tokiu būdu 21-sulfonogšties esterio ir druskų halogenidų iki 21-halogenidų, kurių bendra formulė I, kur R(1) - chloras, bromas, jodas, fluoras.

Šie junginiai pasižymi puikiu vietiniu ir topiniu priešuždegiminiu veikimu. Jiems yra būdingas ypatingai geras santykis tarp vietinio ir sisteminio priešuždegiminio veikimo. Be to, jie pasižymi, iš dalies, daug stipresniu vietiniu priešuždegiminiu veikimu, negu kad jų izomeriniai kortikoid-17-alkilkarbonatai, turintys linijinę alkil grupę 17-alkilkarbonato dalyje.

Išradimas skirtas kortikoid-17-alkilkarbonatams, kurių bendra formulė I,



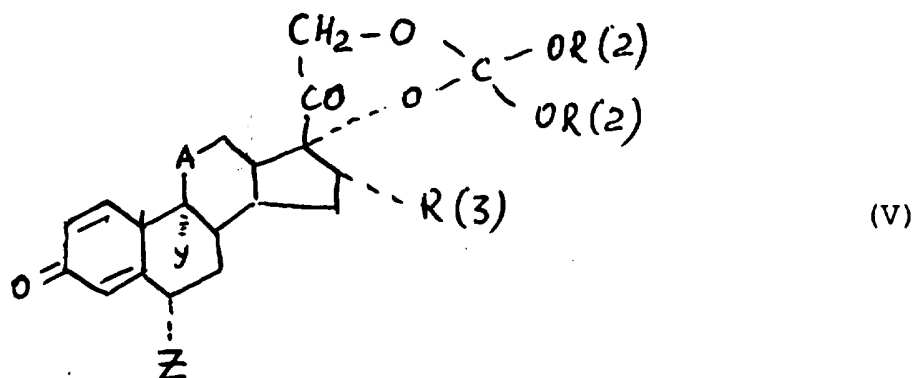
kur A = CHOH bet kuriuo erdviniu atveju, CH₂, C=O, Y = vandenilis, fluoras, chloras, Z = vandenilis, fluoras, metilas, R(I) = F, Cl, Br, I, O-acilas, kurio bendra formulė II: -O-CO-(CH₂)_n-R(4), oksikarboniloksialkilas, kurio bendra formulė III: -O-CO-O-(CH₂)_n-R(4), sulforūgšties alkilo esteris, sulforūgšties arilo esteris, kurio bendra formulė IV: -O-SO₂-R(5); R(4) - vandenilis, (C₁-C₁₀)-alkilas, (C₃-C₆)-cikloalkilas arba, jei n=1, fluoras, chloras, bromas; R(5) - (C₁-C₄)-alkilas, fenilas, chlorfenilas, metilfenilas, n - sveikas skaičius nuo 0 iki 4; R(2) - šakotas (C₃-C₈)-alkilas, -(CH₂)₂₋₄-OCH₃; R(3) - vandenilis, α-metilas. Pirmenybė teikiama junginiams I, kur R(1) - A, Y, Z, R(3) - kaip nurodyta ir R(2) - šakotas (C₃-C₅)-alkilas, -(CH₂)₂-OCH₃; R(5) - metilas, etilas, propilas, fenilas, kuris nepakeistas arba yra pakeistas p-padėtyje chloru arba metilu.

20

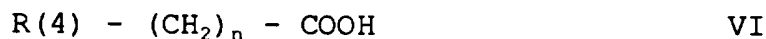
Pirmenybė teikiama junginiams I, kur Y - vandenilis, o Z - vandenilis arba metilas, o taip pat ir R(2) - -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -(CH₂)-O-CH₃; jungtys tarp C₁ - ir C₂ yra paprastos arba dvigubos, kaip parodyta formulėje I punktyrine linija.

25

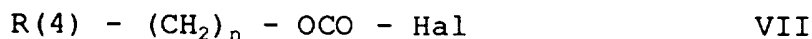
Išradimas taip pat skirtas junginių I gavimo būdams, kurie skiriasi nuo anksčiau žinomų būdų tuo, kad junginius V



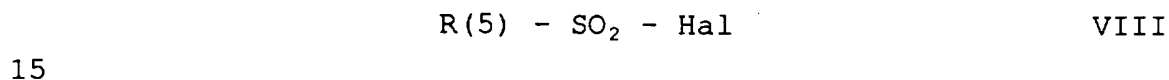
5 hidrolizuoja silpna rūgštimi ir gautą 21-hidroksijunginį esterifikuoja halogenidu, anhidridu arba karbonine rūgštimi, kurios bendra formulė VI



10 arba halogenformiatu, kurio bendra formulė VII



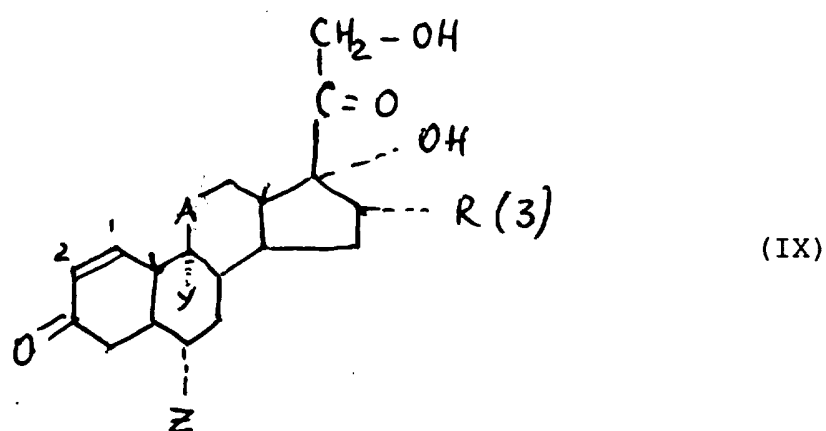
arba sulforūgšties halogenidu, kurio bendra formulė VIII



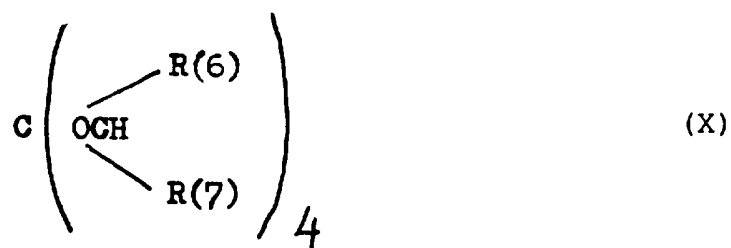
ir, esant reikalui, gautą tokiu būdu 21-sulforūgšties esterį halogenidų druskų pagalba paverčia 21-halogenidais, kurių bendra formulė I, kur R(1) - chloras, bromas, jodas, fluoras.

20

Be to, išradimo objektų yra junginių V gavimo metodas, kuriuo remiantis vykdoma reakcija tarp bazinių kortikosteroidų IX



ir tetraalkil-ortokarbonatų, pakeistų arba šakotų alkilo dalyje, kurių bendra formulė X



5 inertiniuose tirpikliuose, esant temperatūrai virš 20°C ir iki 120°C, geriausia iki reakcijos mišinio virimo temperatūros, t.y. apie 50-60°C.

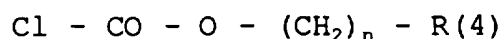
Formulėse VI A, Y, Z ir R(3) - aukščiau nurodytos reikšmės, R(6) = H, CH₃ ir R(7) = CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ arba CH₂OCH₃.

10

Negalima gauti tokių junginių, kuriuose tuo pat metu R(6) = H, o R(7) - be jokios šakotos anglies atomų grandinės. Steroidas-17, 21-dialkilortokarbonatai V, naudojami kaip pradinės medžiagos, gaunami metodu, analogišku nurodytam VFR patente Nr. 1668079. Tam, kad
15 gauti 17,21-dialkilortokarbonatus V, pakeistus alkoksi-grupėmis ir šakotus alkilo radikale, būtinos žymiai

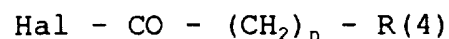
aukštesnės reakcijos temperatūros, dažniausiai daugiau kaip 50°C, bei ilgesnis (du arba keturis kartus) reakcijos laikas, negu kad gaunant linijinius analogus pagal VFR patentą 1668079 (HOE 68/F 012). 21-Hidr-
 5 oksigrupė yra aktyvi, todėl gaunamas 21-alkilkarbonatinis, 21-karbonrūgštinis darinys, 21-alkil- arba -arilsulforūgštinis esteris kortikoid-17-alkilkarbonatų pagrindu, panaudojant tam įprastas acilinimo priemones:

- 10 a) 21-Alkilkarbonatų gavimui dažniausiai naudojamas chlorskruzdžių rūgšties alkilo esteris, kurio formulė

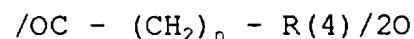


- 15 kur R(4) - reikšmės, nurodytos formulei I. Dažniausiai naudojami chlorskruzdžių rūgšties metilo, etilo, propilo arba butilo esteriai.

- 20 b) 21-Karboninių rūgščių esterių gavimui dažniausiai naudojami karboninių rūgščių halogenanhidridai, kurių formulė



- 25 kur Hal - Cl, Br arba I, o R(4) - formulei I nurodytos reikšmės, arba karboninių rūgščių anhidridai, kurių formulė



- 30 kur R(4) - formulei I nurodytos reikšmės. Pavyzdžiui, acto rūgšties, propiono rūgšties, sviesto rūgšties, valerijono rūgšties chloranhidridas arba anhidridas, ciklopropano rūgšties, ciklopentilpropiono rūgšties
 35 arba enanto rūgšties chloranhidridas.

c) 21-Sulforūgščių esterių gavimui naudojami sulforūgščių halogenidai, kurių formulė $Cl - SO_2 - R(5)$, kur $R(5)$ - formulei I nurodytos reikšmės. Dažniausiai naudojami metansulforūgšties, p-chlorfenilsulforūgšties arba p-toluensulforūgšties chloridai.

d) Gauti kortikoid-17-alkilkarbonat-21-sulforūgščių esteriai esant reikalui gali reaguoti inertiniuose tirpikliuose su halogenidų druskomis iki atitinkamų kortikoid-17-alkilkarbonat-21-halogenidų (Europos patentas Nr. 0004975).

Antroje metodo stadijoje steroidiniai komponentai ištirpinami inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, eteryje, tokiame kaip dioksanas, tetrahidrofuranas, diglimas arba, esant reikalui, halogenintuose angliavandeniliuose, tokiuose kaip benzenas, toluenas, cikloheksanas, metileno chloridas, chloroformas arba šių tirpiklių mišinyje. Tam, kad pašalinti reakcijos metu susidarančią HX rūgštį (čia X - halogenas), prideda 1-1000 molinių ekvivalentų tretinės bazės, tokios kaip piridinas, chinolinas, trietilaminas arba dimetilanilinas. Be to, rūgščių pašalinimui galima naudoti neorganines bazines, tokias kaip natrio hidrokarbonatas arba kalcio karbonatas. Po to pridedama 1-200 molinių ekvivalentų, geriausia 1-3 molinius ekvivalentus, vieno iš anksčiau minėtų acilinimo priemonių, ištirpintų, esant reikalui, anksčiau paminėtame tirpiklyje, esant temperatūrai nuo $-40^{\circ}C$ iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo $0^{\circ}C$ iki $25^{\circ}C$. Po to reakcijos mišinys laikomas 1-120 val. temperatūroje nuo $-40^{\circ}C$ iki tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo $0^{\circ}C$ iki $25^{\circ}C$.

Acilinimo priemonėmis naudojant karboninių rūgščių anhidridus, tirpiklio galima ir nenaudoti. Kaip taisyklė, prie pertekliuje esančio naudojamo rūgšties

anhidrido pakanka pridėti vien tik organinę bazę, geriausia piridiną.

5 Pirmiausia reakcijos mišinys išpilamas į vandenį, į
kuri, esant reikalui, pridedama natrio bikarbonato.
Galima pažymėti, kad reakcijos produktai kristalų
pavidale dažnai iškrenta tik po ilgo stovėjimo.
Susidarę alyvos pavidalo reakcijos produktai koncen-
truojami, purtant su tinkamu ekstrahuojančiu agentu ir
10 išgarinant. Reakcijos produktai, esant reikalui, gali
būti atskirti kristalinant arba išgryninti chromato-
grafijos pagalba. Dažnai naudojamas taip pat ir
intensyvus digeravimas (Digerieren), t.y. laikymas
padidintoje temperatūroje. Šis metodas taikomas
15 tolesniam reakcijos produktų gryninimui tirpikliuose,
kuriuose reakcijos produktas tirpsta labai mažai arba
visai netirpsta, būtent, tokiuose tirpikliuose kaip
dietilo eteris, cikloheksanas arba šių tirpiklių
mišinys.

20 Reikalui esant, II-je padėtyje esančią hidroksigrupę
galima suoksiduoti įprastais metodais iki ketogrupės.
Ši oksidacija geriausiai vyksta rūgštinėje terpėje ir
inertiniame organiniame tirpiklyje, panaudojant chromo
25 (VI) oksidą.

Gauti minėtu metodu junginiai pasižymi vertingomis
farmakologinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, jie pasižymi
labai stipriu prieš uždegiminį veikimą vietinio ir
30 topinio panaudojimo atveju, o standartinių farmakolo-
ginių eksperimentų atveju iš dalies pasižymi netikėtai
geru santykiu tarp vietinių ir sistematinų prieš užde-
giminių efektų.

35 Be to, pasiūlyta priemonė uždegiminių dermatozijų
gydymui, kuri yra arba į kurios sudėtį įeina junginys
I.

Junginiai, gauti remiantis šio išradimo metodu, gali būti panaudojami veterinarijoje ir medicinoje suspensijų, tepalų, kremų, pulverizatorių ir kt. forma, gydant įvairių genezių uždegimines dermatozes.

Šiuo atveju, kaip ypač didelį privalumą vietinei ir topinei terapijos formai, reikėtų pabrėžti tai, kad produktams, gautiems remiantis šiuo išradimo metodu, būdingas labai palankus santykis tarp vietinių ir sistematinių priešuždegiminių efektų ir todėl, netgi didelių dozių ar ilgalaikės terapijos atveju, šie produktai gali sukelti tik nežymius sistematinius šalutinius poveikius. Išoriniam gydymui naudojami tepalai, kremai, suspensijos ir kt., kurių koncentracija 0,01 - 2 svorio %. Produktai, gauti remiantis šio išradimo metodu, farmakologiniuose eksperimentuose pasižymi geresniu santykiu (santykiu tarp vietinio ir sisteminio priešuždegiminio veikimo), negu kad atitinkami preparatai su linijine 17-alkilkarbonatine grupe, kuriems priskiriamas taip pat ir prednikarbatas, aprašytas Europos patentiniame aprašyme Nr. 742. Gauti šiuo metodu nauji junginiai taip pat pasižymi daug stipresniu vietiniu priešuždegiminiu efektyvumu, negu kad žinomi kortikoidanalogai su alkiline dalimi linijiniame 17-alkilkarbonato grupės alkilo radikale.

Kortikoid-17-alkilkarbonat-21-dariniai, turintys išsišakojusią alkilo dalyje 17-alkilkarbonato grupę, pasižymi, lyginant su analogiškais kortikoid-17-alkilkarbonat-21-dariniais, turinčiais šoninę linijinę 17-alkilkarbonato grandinę, dar mažesne atrofija, o tai yra privalumas terapiniame odos gydyme.

Farmakologinė eksperimentinė dalis

Prednizolon-17-izo-propilkarbonat-21-acetatas (junginys I) (4-pavyzdys, ketvirtas junginys) (lydimosi temperatūra 126-128⁰C; DS: $R_f \sim 0,7$), lyginant ją su žinomu (EP 742) izomeriniu prednizolon-17-n-propilkarbonat-21-acetatu (junginys II), pasižymi daug stipresniu (~3 kartus) priešuždegiminiu veikimu, o taip pat ir žymiai geresniu vietinio/sisteminio priešuždegiminio veikimo santykiu. Tokią išvadą galima padaryti remiantis čia pateiktais farmakologiniais eksperimentais:

1. Vietinis priešuždegiminis veikimas krotano aliejumi sukkelto žiurkių ausų uždegimo atveju, veikiant per odą.

Naudojamas Tonelli ir kt. testavimo ant žiurkių ausų metodas: pačių užsiaugintų vistar-žiurkių vyriškiems individams, kurių svoris apie 50 g, į dešinę ausį buvo įvestas infekcijos sukėlėjas arba testuojama medžiaga, veikiant per odą (20 mkl į vidų arba išorėje). Kairioji ausis liko neapdorota. Tirpalu, sukeliančiu uždegimą, buvo panaudotas krotano aliejus (C), kuris buvo panaudotas šių tirpiklių mišinyje: C:piridinas:etanolis:eteris santykiu 4:20:10:66. Tiriamus kortikoidus tirpino šiame mišinyje nurodytomis galutinėmis koncentracijomis. Analizuojamas buvo tik tirpiklių mišinys C. Praėjus 4 valandoms po odos apdorojimo, gyvulius narkotizavo eteriu. Iš dešinės (apdorotos) ir iš kairės (neapdorotos) ausies štanco pagalba buvo paimti apvalūs pavyzdžiai - 8 mm diametro plokštelės, kurios tuoj pat buvo pasvertos. Gautas skirtumas - uždegimo laipsnio parametras kontrolės metu (MG, $\bar{X} \pm S$) - buvo prilygintas 100. Priešuždegiminis veikimas buvo charakterizuojamas nurodant beveik 50%-tinę inhibicinę dozę mg/ml:

Junginys I

	Apdorojimas mg/ml	$\bar{x} \pm s$	(mg)	inhibicija %
Kontrolė	-	12,0	3,8	-
Junginys I	0,30	3,0	2,4	75
Junginys II	0,30	5,0	3,6	58

5 Tokiu būdu, junginiui I 50%-tinė inhibicinė dozė atitinka 0,1 mg/ml, o junginiui II - 0,3 mg/ml.

2. Sistematinio priešūždegiminio veikimo tyrimas eksperimente "Priešūždegiminis veikimas po poodinio panaudojimo: karagenino sukeltas žiurkės galūnės pabrinkimas". Aštraus sistematinio priešūždegiminio veikimo testu buvo pasirinktas karagenino sukeltas žiurkių galūnių pabrinkimo metodas, aprašytas Vinterio ir kt. (1962). Spreig-Dolei žiurkių vyriški individai, kurių svoris apie 120 g, gaudavo sezamo aliejuje ištirpintas tiriamas medžiagas (0,2 ml/100 g). Po 30 min. į kairę užpakalinę galūnę buvo įvedama 0,1 - 0,5% karagenino tirpalo. Praėjus 6 valandoms, buvo atliekamas pabrinkimo padidėjimo tūrinis analitinis matavimas. Kontroliniai individai gaudavo tik sezamo aliejaus. Galūnių tūriai pateikti ml, $\bar{x} \pm s$. Priešūždegiminis veikimas čia taip pat charakterizuojamas nurodant beveik 50%-tinę inhibicinę dozę mg/ml.

	Dozė mg/ml	Pradinė reikšmė (ml) MW + S		Tūrio padidėjimas (ml) praėjus 6 val. MW + S	
Kontrolė	-	1,26	0,18	0,53	0,14
Junginys I	0,3	1,28	0,07	0,49	0,23
	3,0	1,34	0,11	0,55	0,10
Junginys II	0,3	1,25	0,13	0,60	0,11
	3,0	1,32	0,10	0,13	0,11

Tokiu būdu, junginiui I 50%-tinė inhibicinė dozė >0,3 mg/ml, o junginiui II - ~0,5 mg/ml.

5

Eksperimentuose su žiurkėmis 1 ir 2 preparatų I ir II atveju buvo gauti duomenys, kurie rodo, kad junginys I pasižymi daug didesniu (~3 kartus) vietiniu priešuždegiminiu veikimu, negu kad junginys II, be to, junginio I sisteminis veikimas sumažėja, lyginant jį su junginiu II, faktoriumi >6. Tokiu būdu, buvo dokumentaliai parodytas geresnis (visa eile) prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-acetato (junginys I) santykis, lyginant su prednizolon-17-p-propilkarbonat-21-acetatu (junginys II).

15

Be to, junginiai, gauti remiantis šiuo išradimu, gali būti derinami galeninėse kombinacijose su įvairiais antibiotikais, pasižyminčiais vietiniu veikimu ir kuriuos gerai perneša oda, pavyzdžiui, gentamicino, nefmicino, eritromicino, tetraciklino arba fuzidino rūgšties tipo ir kt. Tokio tipo junginių, gautų remiantis šio išradimo metodu, kombinacijos su vietinio veikimo antibiotikais gali būti naudojamos pirminių

20

bakterinių arba bakteriškai superinfekuotų uždegiminių dermatozijų gydymui.

PAVYZDŽIAI

5

Dėl žemiau pateiktų pavyzdžių būtina padaryti šias bendro pobūdžio pastabas: lydimosi temperatūros buvo nustatomos aparatu pagal Tottoli (firma Biuchi) ir jos yra nekoreguotos.

10

IR-spektrai (KBr) buvo užrašomi gardelinio spektrofotometru Perkin-Elmer 521. Pateikiamos tik charakteringos juostos. Spektrai buvo rašomi spektriniu fotometru Beckmann DK 1 A. Mas-spektriniai tyrimai (MS) dažniausiai buvo atliekami prietaisu MS 9 (firma AEI). MS-spektrai (didžiausias molekulinis svoris) paprastai nurodomi: $MS = m/Z = \dots (M^+H^+)$ (matavimai su gryniais izotopais). Kaip taisyklė buvo matuojami FAB - MS-spektrai.

20

Plonasluoksniėje chromatografijoje (DS) buvo naudojamos paruoštos silikagelio F_{254} plokštelės (firma MERCK). Tirpikliu (jei tik nenurodytas kitas) buvo naudojamas metileno chloridas: metanolis 19 (nueito kelio ilgis 7 cm). Ryškinama buvo du kartus. Dėmės buvo ryškinamos UV-lempa (254 nm) arba apipurškiant 10%-tiniu sieros rūgšties tirpalu metanolyje, be to, dėmės tampa matomos pašildžius plokštelę iki $100^{\circ}C$. R_f reikšmės yra santykinės. Kolonėlės chromatografijai buvo naudojamas silikagelis 15/60, grūdelių dydis 0,063-0,2 mm (firma Merck).

30

1 Pavyzdys

35

a.1.) Tirpalas, paruoštas iš 1,2 g prednizolon-17,21-di-izopropilortokarbonato (DC:R maždaug 0,65), ištirpinto 18 ml ledinės acto rūgšties ir 0,18 ml vandens,

laikomas 5 val. 22°C temperatūroje. Chromatografinis (DC) patikrinimas parodė, kad, praėjus šiam laikui, reikalingo prednizolon-17-izopropilkarbonato susidarė optimalus kiekis. Reakcijos mišinį išpila į 0,5 l vandens ir prideda amoniakinio tirpalo iki pH = 5, tada iškrenta kristalinės nuosėdos. Nufiltravus, praplovus vandeniu ir išdžiovinus, po digeravimo gauna 0,7 g prednizolon-17-izopropilkarbonato, kurio lydymosi temperatūra 128°C (Tottoli). Likęs vandeninis filtratas ekstrahuojamas metileno chloridu. Nudistiliavus tirpiklį, lieka putoti linkusi liekana, kuri kristalinama iš diizopropilo eterio, gauna 0,3 g prednizolon-izopropilkarbonato, kurio lydymosi temperatūra 126°C. Abi frakcijos sujungiamos ir perkristalinamos iš etanolio. Lydymosi temperatūra 131°C (Tottoli). Maspektras: MS:m/Z = 447 (M⁺H⁺).

DC:R_f = 0,45

(CH₂Cl₂:CH₃OH = 19:1)

Charakteringos IR-juostos: 3450, 2940, 2870, 1740, 1720, 1270, cm⁻¹.

a.2.) Tas pats produktas gaunamas šiuo metodu: tirpalas arba suspensija, paruošti iš 24 g prednizolon-17,21-diizopropil-ortokarbonato, ištirpinto 120 ml ledinės acto rūgšties ir 50 g amonio acetato, maišo 2 val. 22°C temperatūroje ir po DC-patikrinimo (žiūrėk a.1.) sumaišo su 3 l vandens, prisotinto NaCl. Iškritusi alyva, dekantavus vandeninę fazę per sulankstomą filtrą, koncentruojama ir ekstrahuojama neturinčiu rūgšties metileno chloridu. Organinė fazė praplaunama vandeniu ir džiovinama natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauna 18,5 g prednizolon-17-izo-propilkarbonato (alyva arba putos), kuris, remiantis DC (R_f = maždaug 0,45), yra vieninė medžiaga ir, išdžiovinus ji

giliame vakuume, gali būti naudojamas be tolesnio apdorojimo. Tam, kad gauti jį kristalų pavidale, 5 g produkto perkristalinami iš etanolio ir dietilo eterio mišinio. Gaunamas galutinis produktas, analogiškas a.1.), kurio lydymosi temperatūra 132°C ir DC ($R_f = 0,45$).

b.) Analogiškai, kaip aprašyta 1 (a.2) pavyzdyje, reaguoja 35 g prednizolon-17,21-di-izobutilortokarbonato, ištirpinto 175 ml ledinės acto rūgšties, ir 73 g amonio acetato. Gauna 28,4 g prednizolon-17-izobutilkarbonato (putos). DC = R_f maždaug 0,5.

MS:m/Z = 461 (M^+H^+)

c.) Taip pat, kaip aprašyta 1 (a.2) pavyzdyje, reaguoja 43 g prednizolon-17,21-di-tret-butilmetilortokarbonato, ištirpinto 201 ml ledinės acto rūgšties ir 89 g amonio acetato. Alyvos pavidalo reakcijos produktas (34 g) chromatografiškai valomas ant silikagelio 35-70 (kolonėlės dydis: 5,5 x 41 cm). Sunaudojus 3 l metileno chlorido/metanolio - 89:2 mišinio (šalutinis produktas pagal DC), naudoja 1,5 l eliuento metileno chloridas/metanolis = 96:4. Nudistiliavus tirpiklį, gaunamas reikalingas prednizolon-17-tret-butilmetilkarbonatas (šviesi alyva). DC maždaug 0,5.

MS:m/Z = 475 (M^+H^+)

d.) Tokiu pat metodu, kaip aprašyta 1 (a.2) pavyzdyje, 21 g prednizolon-17,21-di-metoksietilortokarbonato, ištirpinto 105 ml ledinės acto rūgšties, ir 44 g amonio acetato maišo 4 val. 35-40°C temperatūroje. Gautą alyvos pavidalo reakcijos produktą (13,5 g) kristalina iš dietilo eterio ir gauna 8,2 g prednizolon-17-metoksietilkarbonato, kurio lydymosi temperatūra 131°C.

MS:m/Z = 463 (M^+H^+)

2 Pavyzdys

- 5 a.) Į tirpalą, paruoštą iš 6 g prednizolon-17-izobutilkarbonato, ištirpinto 155 ml piridino, prideda 35 g acto rūgšties anhidrido. Maišo 4 valandas 20°C temperatūroje, po to į mišinį prideda 1,8 l pusiau prisotinto vandeninio valgomosios druskos tirpalo.
- 10 Iškrenta alyva. Vandeninę fazę dekantuoja, o alyvą ekstrahuoja metileno chloridu. Organinę fazę plauna vandeniu ir džiovina natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, lieka alyva, kuri kristalinama iš dietilo eterio. Gauna 3,5 g kristalinio prednizolon-17-izobutilkarbonat-21-acetato, kurio lydymosi temperatūra 185°C.
- 15

MS:m/Z = 503 (M^+H^+)

- 20 d) Į tirpalą, paruoštą iš 6,85 g prednizolon-17-izobutilkarbonato, ištirpinto 68 ml absoliutaus piridino, maišant 0°C temperatūroje, 60 min. bėgyje prideda 2 g švaraus propiono rūgšties chloranhidrido, ištirpinto 2 ml dioksano. Maišoma 30 minučių 0°C temperatūroje ir dar 3 valandas 20°C temperatūroje, po to reakcijos mišinį išpila į 1,8 l vandens, kuriame yra 100 g NaCl. Alyvos pavidalo nuosėdas filtruoja, gerai praplauna vandeniu ir džiovina giliame vakuume. Gauna 6,3 g putų, kurių DC kartu su pagrindine dėme ($R_f=0,7$)
- 25 dar yra ir silpnesnės šalutinės dėmės (R_f maždaug 0,5-0,55). Tam, kad gauti gryną medžiagą, valoma chromatografiškai su 150 g silikagelio (grūdelių dydis 0,063-0,200 mm (Merck AG); kolonėlė 28 x 5 cm), panaudojant 1,7 l metileno chlorido ir 800 ml metileno chlorido/metanolio = 995:5. Nudistiliavus eliuentą, iš
- 30
- 35 dietilo eterio gauna 3,8 g kristalinio prednizolon-17-

izo-butilkarbonat-21-p-propionato, kurio lydymosi temperatūra 136°C.

MS:m/Z = 571 (M^+H^+)

5

DC: $R_f \cong 0,7$

3 Pavyzdys

10 Analogiškai 1 a.1.) arba a.2.) pavyzdžiams, iš kortikosteroid-17,21-ortoalkilkarbonatų, kurių bendra formulė V, gaunami 1 lentelėje pateikti kortikosteroid-17-alkilkarbonatai su laisva 21-hidroksiline grupe /R(1) = OH/, kurių bendra formulė 1.

15

1 Lentelė

Baziniai kortikosteroidai	Būdo variantai (1 pavyzdys)	A	Y	Z	R(2)	R(3)	Masės spektras (m/z) DC:	M^+H^+	R_f
Deksametazonas	a.2.)	CHOH	F	H	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃		479	0,55
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"		493	0,55
"	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	"		507	0,55
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"		495	0,5
6α-Metilprednisolonas	a.2.)	CHOH	H	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H		461	
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"		475, 4	0,5
"	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	"		489	0,5
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"		477	
6α-Fluordeksametazonas	a.2.)	CHOH	F	F	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃		497	0,5

1 Lentelės (tesinys)

Baziniai kortikosteroidai	Būdo variantai (1 pavyzdys)	A	Y	Z	R(2)	R(3)	Masės spektras (m/z) DC:	M ⁺ H ⁺	R _f
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"		511	
"	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	"		525	
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"		513	
Kortizolas (1,2-Dihidro)	a.2.)	CHOH	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H		449	17
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₃	H		463	0,5
Kortizonas (1,2-Dihidro)	a.2.)	C=O	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H		447	
"	a.1.)	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		461	
Kortizolas	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	"		477	
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"		465	

1 Lentelės (tesinys)

Baziniai kortikosteroidai	Būdo variantai (1 pavyzdys)	A	Y	Z	R (2)	R (3)	Masės spektras (m/z) DC:	M ⁺ H ⁺	R _f
Prednizonas	a.2.)	C=O	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H		445	0,5
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		459	
"	"	"	"	"	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	"		473	
"	"	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"		461	18
6-Fluorprednizonas	a.2.)	CHOH	H	F	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		479	0,55
6,16-Dimetilprednizonas	a.2.)	CHOH	H	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃		489	
Reichsteino medžiaga	a.2.)	-CH ₂ -	H	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		447	0,6
"	"	"	"	"	-CH(CH ₃) ₂	H		433	

4 Pavyzdys

Tokiu pat metodu, analogiškai pavyzdžiams 1 ir 2b, iš
 5 prednizolon-17-izopropilkarbonato, prednizolon-17-tret-
 butilmetilkarbonato ir prednizolon-17-metoksietilkar-
 bonato gaunami prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-
 propionatas,

10 MS = $m/Z = 503$ (M^+H^+)

prednizolon-17-tret-butilmetilkarbonat-2-propionatas,

MS = $m/Z = 531$ (M^+H^+)

15 prednizolon-17-metoksietilkarbonat-21-propionatas,

MS = $m/Z = 519$ (M^+H^+)

20 Analogiškai pavyzdžiui 2 (2.a.) gaunami: predni-
 zolon-17-izopropilkarbonat-21-acetatas,

MS = $m/Z = 489$ (M^+H^+)

25 prednizolon-17-tret-butilmetilkarbonat-21-acetatas,

MS = $m/Z = 505$ (M^+H^+)

prednizolon-17-metoksietilkarbonat-21-acetatas

30 MS = $m/Z = 505$ (M^+H^+)

5 Pavyzdys

35 Analogiškai pavyzdžiams 2.a.) ir 2.b.) gaunami šie
 kortikosteroid-17-alkilkarbonat-21-karboninės rūgšties
 esteriai /R(1) = $OCO(CH_2)_n - R(4)/$, -21-anglies rūgšties
 esteriai /R(1) = $OCO_2(CH_2)_2 - R(4)/$, 21-alkil- arba

arilsulforūgšties esteriai $/R(1) = \text{OSO}_2R(5)/$, kurių bendra formulė 1 (žr. 2-7 lenteles), jeigu tik pavyzdyje 2.a.) vietoj acto rūgšties anhidrido naudoja analogiškus karboninės rūgšties anhidridus $\text{O}/\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{-R}(4)/2$,
 5 vietoj propiono rūgšties chloranhidrido pavyzdyje 2.b.) - atitinkamus karboninės rūgšties chloranhidridus $/\text{Cl-CO-}(\text{CH}_2)_n\text{-R}(4)/$, anglies rūgšties anhidridus, chlorskruzdžių rūgšties esterius $/\text{Cl-CO-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-R}(4)/$, alkil- arba arilsulforūgšties chloran-hidridus $/\text{Cl-SO}_2\text{-R}(5)/$.

10

A, Y, Z, R(3), R(2), R(1), R(4), R(5) reikšmės nurodytos pradžioje, prie formulės I.

Pastaba

15

Atitinkamose reakcijose su alkil- arba arilsulforūgščių chloranhidridais, į reakcijos mišinį dažniausiai pridedama absoliutaus acetono, be to, acetono ir piridino santykis maždaug 10:4.

20

Reakcijose su karboninės rūgšties chloranhidridais, į reakcijos mišinį dažniausiai pridedama absoliutaus dioksano, pavyzdžiui, naudojant ciklopropilkarboninės rūgšties chloranhidridą. Šiuo atveju santykis
 25 dioksanas/piridinas - maždaug 1:1, o reakcijos pagreitinimui reakcijos mišinys (pavyzdžiui, tuo atveju, kai naudojamas ciklopropilkarboninės rūgšties chloranhidridas) dažnai pašildomas maždaug iki 60°C (DC reakcijos eigos patikrinimas).

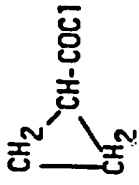
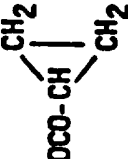
30

Reakcijos produktai charakterizuojami plonasluoksnės chromatografijos (DC) metodu, reakcijos produktų R_f reikšmės maždaug 0,65-0,75. Reakcijos produktai, kaip taisyklė, charakterizuojami masės spektrų pagalba, kai
 35 $MS = m/Z = \dots (M^+H^+)$, (kaip taisyklė FAB-spektrai).

M^+H^+ reikšmės apvalinamos. Charakterizavimui gali būti panaudojami taip pat ir IR-, PMR- bei UV-spektrai.

2a Lentelė

Baziniai kortikoidai = Prednizolonas (Pred.)

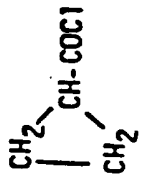
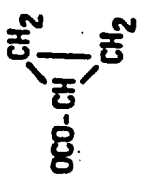
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijsantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M^+H^+
$CH_3(CH_2)_2COCl$	Pred.	2.b.)	CHOH	H	H	H	$-CH(CH_3)_2$	$OCO(CH_2)_2CH_3$	517
$CH_3(CH_2)_3COCl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCO(CH_2)_3CH_3$	531
$CH_3(CH_2)_4COCl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCO(CH_2)_4CH_3$	545
$(CH_3)_2CHCOCl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCOCH(CH_3)_2$	517
$(CH_3)_3CCOCl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCOC(CH_3)_3$	531
	"	"	"	"	"	"	"		515
	"	"	"	"	"	"	"	$OCOCH_2CH_2$ 	571

2a Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijsantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R (3)	R (2)	R (1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
CH ₃ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ CH ₃	505
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	519
C ₃ H ₇ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₃ H ₇	533
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	529
C ₆ H ₅ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ C ₆ H ₅	587
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	622
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl (p-Tosylchlorid)	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-CH ₃	601

2b Lentelė

Baziniai kortikoidai = Prednizolonas (Pred.)

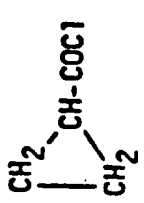
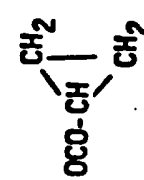
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 pavyzdys	A	Y	Z	R (3)	R (2)	R (1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	Pred.	2. b.)	CHOH	H	H	H	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	OCO (CH ₂) ₂ CH ₃	531
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₃ CH ₃	545
CH ₃ (CH ₂) ₄ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₄ CH ₃	559
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH (CH ₃) ₂	531
(CH ₃) ₃ CCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC (CH ₃) ₃	545
	"	"	"	"	"	"	"		529
	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	585

2b Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
CH ₃ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ CH ₃	519
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	533
C ₃ H ₇ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₃ H ₇	547
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	539
C ₆ H ₅ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ C ₆ H ₅	601
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	636
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl (p-Tosylchlorid)	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-CH ₃	615

2c Lentelė

Baziniai kortikoidai = Prednizolonas (Pred.)

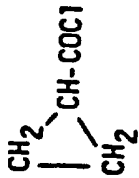
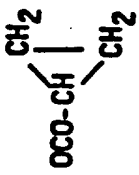
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	Pred.	2.b.)	CHOH	H	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	545
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	559
CH ₃ (CH ₂) ₄ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	573
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	545
(CH ₃) ₃ CCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	559
	"	"	"	"	"	"	"		543

2c Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo variantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R (3)	R (2)	R (1)	$\overline{MS}$ (m/z) M^+H^+
$C_2H_5OCO-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCO_2C_2H_5$	547
CH_3SO_2-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO_2CH_3	553
$p-Cl-C_6H_4-SO_2-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OSO_2-C_6H_4-p-Cl$	650

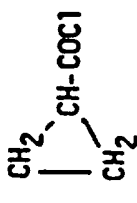
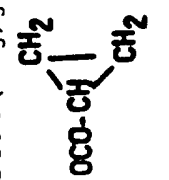
2d Lentelė

Baziniai kortikoidai = Prednizolonas (Pred.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	Pred.	2.b.)	CHOH	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	533
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	547
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	533
	"	"	"	"	"	"	"		531
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	535
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	545
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	638

3a Lentelė

Bazinis kortikoidas = Deksametazonas (Dex.)

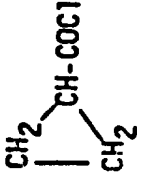
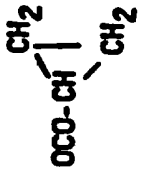
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Dex.	2.a.)	CHOH	F	H	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	521
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	535
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	549
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	563
CH ₃ (CH ₂) ₄ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	577
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	549
(CH ₃) ₃ CCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	563
	"	"	"	"	"	"	"		547

3a Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijsantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
 -CH ₂ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	603
CH ₃ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ CH ₃	537
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	551
C ₃ H ₇ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₃ H ₇	565
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	561
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	654
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl (p-Tosylchlorid)	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-CH ₃	633

3b Lentelė

Bazinis kortikoidas = Deksametazonas (Dex.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas 2 pavyzdys	Metodo varijsantai	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Dex.	2.a.)	CHOH	F	H	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	535
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	549
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	563
CH ₃ (CH ₂) ₃ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	577
CH ₃ (CH ₂) ₄ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	591
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	563
(CH ₃) ₃ CCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	577
	"	"	"	"	"	"	"		561

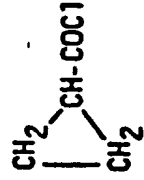
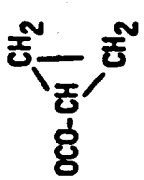
LT 3374 B

3b Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijsantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R (3)	R (2)	R (1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
 -CH ₂ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	617
CH ₃ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₃	551
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	565
C ₃ H ₇ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₃ H ₇	579
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	571
C ₆ H ₅ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ C ₆ H ₅	633
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	668
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl (p-Tosylchlorid)	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-CH ₃	647

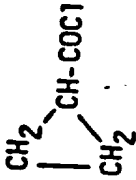
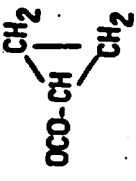
3c Lentelė

Bazinis kortikoidas $\Rightarrow$ Deksametazonas (Dex.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M^+H^+
		2 Pavyzdys							
$(CH_3CO)_2O$	Dex.	2.a.)	CHOH	F	H	CH ₃	$-CH_2C(CH_3)_3$	OCOCH ₃	549
CH_3CH_2COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	563
$CH_3(CH_2)_2COCl$	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	577
$(CH_3)_2CHCOCl$	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	577
	"	"	"	"	"	"	"		575
$C_2H_5OCO-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	579
CH_3SO_2-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	585
$p-Cl-C_6H_4-SO_2-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	682

3d Lentelė

Bazinis kortikoidas = Deksametazonas (Dex.)

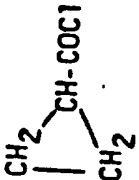
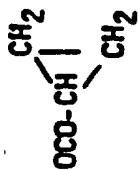
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
(CH ₃ CO) ₂ O	Dex.	2.a.)	CHOH	F	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCOCH ₃	537
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	551
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	565
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	565
(CH ₃) ₃ CCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	579
	"	"	"	"	"	"	"		563
C ₂ H ₅ OCO-C1	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	567

3d Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis korti- koidas	Metodo varijsantai 2 pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	577
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	670

4a Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Metilprednizolonas (M-pred.)

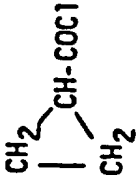
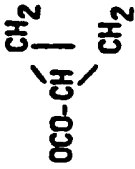
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
		2 Pavyzdys							
(CH ₃ CO) ₂ O	M-pred.	2.a.)	CHOH	H	CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	503
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	517
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₂ CH ₃	531
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH (CH ₃) ₂	531
(CH ₃) ₃ CCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC (CH ₃) ₃	545
	"	"	"	"	"	"	"		529
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	533

4a Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M^+H^+
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	543
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	636

4b Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Metilprednizolonas (M.-pred.)

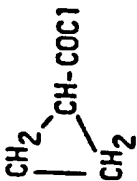
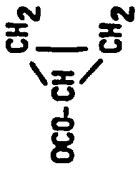
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas	Metodo variantai	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
		2 Pavyzdys							
(CH ₃ CO) ₂ O	M.pred.	2.a.)	CHOH	H	CH ₃	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	517
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	531
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	545
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	559
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	545
(CH ₃) ₃ CCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	559
	"	"	"	"	"	"	"		543

4b Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
 CH ₂ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	599
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	547
C ₃ H ₇ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₃ H ₇	561
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	553
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	650
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl (p-Tosylchlorid)	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-CH ₃	629

4c Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Metilprednizolonas (M.-pred.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijsantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	M.-pred.	2.a.)	CHOH	H	CH ₃	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	OCOCH ₃	531
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	545
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	559
(CH ₃) ₃ CCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	573
	"	"	"	"	"	"	"		557
C ₂ H ₅ OCO-C1	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	561
CH ₃ SO ₂ -C1	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	567
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -C1	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	664

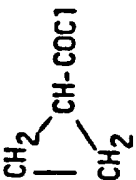
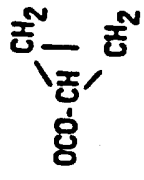
4d Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Metilprednizolonas (M.-pred.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis M.-pred	Metodo 2.a.)	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	$\frac{MS}{(m/z)}$ M^+H^+
$(CH_3CO)_2O$	M.-pred	2.a.)	CHOH	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCOCH ₃	519
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	533
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	547
$\begin{array}{c} CH_2 \\ \\ CH-COC1 \\ \\ CH_2 \end{array}$	"	"	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} CH_2 \\ \diagup \\ OCO-CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	545
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	549
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	559
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	652

5a Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Fluordeksametazonas (F-Dex.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas	Metodo variantai	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
	F-Dex.	2.a.)	CHOH	F	F	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	
(CH ₃ CO) ₂ O									539
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	553
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	567
CH ₃ (CH ₂) ₃ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	581
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	567
	"	"	"	"	"	"	"		565

5a Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	569
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	579
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	672

5b Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6 α -Fluoroksametazonas (F-Dex.)

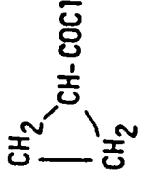
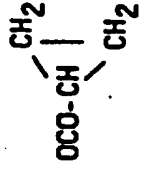
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas	Metodo varijsantai	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
		2 Pavyzdys							
(CH ₃ CO) ₂ O	F-Dex.	2.a.)	CHOH	F	F	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	553
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	567
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	581
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	595
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	581
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{COCl} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	"	"	"	"	"	"	"	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{OCO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	579

5c Lentelė

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M^+H^+
$C_2H_5OCO-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCO_2C_2H_5$	583
CH_3SO_2-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO_2CH_3	589
$p-Cl-C_6H_4-SO_2-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OSO_2-C_6H_4-p-Cl$	686

5d Lentelė

Bazinis kortikoidas = 6α-Fluordeksametazonas (F-Dex.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variјantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	F-Dex.	2.a.)	CHOH	F	F	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCOCH ₃	555
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	569
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₂ CH ₃	583
	"	"	"	"	"	"	"		581
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	585
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	688

6a Lentelė

Bazinis kortikoidas = Kortizolas (Cort.)
(1,2-Padėtyse: 1,2-Dihidro)

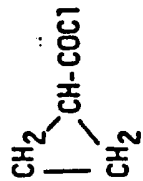
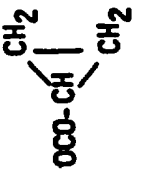
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
(CH ₃ CO) ₂ O	Cort.	2.a.)	CHOH	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	491
CH ₃ CH ₂ COCl	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	505
CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	519
CH ₃ (CH ₂) ₃ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	533
(CH ₃) ₂ CHCOCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	519
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{COCl} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	"	"	"	"	"	"	"	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{OCO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	517

6a Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
 -CH ₂ CH ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	573
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	521
CH ₃ SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ CH ₃	531
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	624

6b Lentelė

Bazinis kortikoidas = Kortizolas (Cort.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas chloridas)	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Cort.	2.a.)	CHOH	H	H	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	505
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	519
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	533
CH ₃ (CH ₂) ₃ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	547
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	533
	"	"	"	"	"	"	"		531

6b Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M^+H^+
$C_2H_5OCO-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OCO_2C_2H_5$	535
CH_3SO_2-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO_2CH_3	541
$p-Cl-C_6H_4-SO_2-Cl$	"	"	"	"	"	"	"	$OSO_2-C_6H_4-p-Cl$	638

6c Lentelė

Bazinis kortikoidas = Kortizolas (Cort.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Cort.	2.a.)	CHOH	H	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	OCOCH ₃	519
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	533
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	652

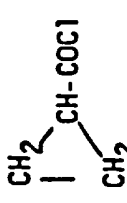
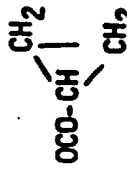
6d Lentelė

Bazinis kortikoidas = Kortizolas (Cort.)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variјantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Cort.	2.a.)	CHOH	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCOCH ₃	507
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	521
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₂ CH ₃	535
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{COC1} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	"	"	"	"	"	"	"	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{OCO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	533
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	537
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	640

7a Lentelė

Bazinis kortikoidas = Prednizonas (Pre-n)

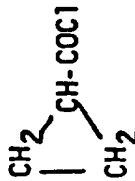
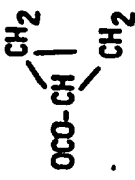
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas 2 Pavyzdys	Metodo variјantas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Pre-n	2.a.)	C=O	H	H	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	501
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	515
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₂ CH ₃	529
CH ₃ (CH ₂) ₃ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO (CH ₂) ₃ CH ₃	543
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH (CH ₃) ₂	529
(CH ₃) ₃ CCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOC (CH ₃) ₃	543
	"	"	"	"	"	"	"		527

7a Lentelės (tęsinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
 -CH ₂ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	583
C ₂ H ₅ OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	531
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	634

7b Lentelė

Bazinis kortikoidas = Prednizonas (Pre-n)

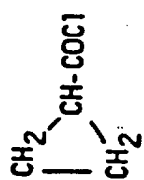
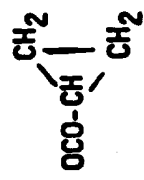
Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variјantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
(CH ₃ CO) ₂ O	Pre-n	2.a.)	C=O	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	OCOCH ₃	487
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	501
CH ₃ (CH ₂) ₂ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₂ CH ₃	515
CH ₃ (CH ₂) ₃ COC1	"	"	"	"	"	"	"	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	529
(CH ₃) ₂ CHCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH(CH ₃) ₂	515
(CH ₃) ₃ CCOC1	"	"	"	"	"	"	"	OCOC(CH ₃) ₃	529
	"	"	"	"	"	"	"		513

7b Lentelės (tesinys)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variantai	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H
 -CH ₂ CH ₂ COCl	"	"	"	"	"	"	"	OCOCH ₂ CH ₂ - 	569
C ₂ H ₅ -OCO-Cl	"	"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	517
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	620

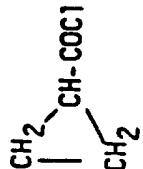
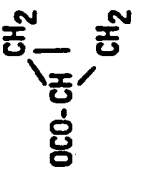
7c Lentelė

Bazinis kortikoidas = Prednizonas (Pre-n)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas varijantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O		Pre-n	H	H	H	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	OCOCH ₃	515
CH ₃ CH ₂ COCl		"	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	529
		"	"	"	"	"	"		541
C ₂ H ₅ OCO-Cl		"	"	"	"	"	"	OCO ₂ C ₂ H ₅	545
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl		"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	648

7d Lentelė

Bazinis kortikoidas = Prednizonas (Pre-n)

Reagentai: (Anhidridas arba chloridas)	Bazinis kortikoidas variantas	Metodo 2 Pavyzdys	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)	MS (m/z) M ⁺ H ⁺
(CH ₃ CO) ₂ O	Pre-n	2.a.)	C=O	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCOCH ₃	503
CH ₃ CH ₂ COC1	"	2.b.)	"	"	"	"	"	OCOC ₂ H ₅	517
	"	"	"	"	"	"	"		529
p-Cl-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Cl	"	"	"	"	"	"	"	OSO ₂ -C ₆ H ₄ -p-Cl	637

6 Pavyzdys

Tirpalas, paruoštas iš 540 mg prednizolon-17-izobutilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato, ištirpinto 5,6 ml
5 absoliutaus dimetilformamido, sumaišomas su 1,04 g sauso ličio chlorido ir maišoma N₂-atmosferoje 4 valandas 100°C temperatūroje, po to išpilama į 200 ml vandeninio valgomosios druskos tirpalo. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos ir perkristalinamos
10 iš acetono (metileno chlorido) ir dietilo eterio mišinio. Gaunama 420 mg prednizolon-17-izobutilkarbonat-21-chlorido. Lydymosi temperatūra 132°C.

MS : m/Z = 480 (M⁺H⁺)

15

DC : 0,7

Analogiškai iš prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-chloridas, iš prednizolon-17-tret.-butilmetilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas
20 prednizolon-17-tret.-butilmetilkarbonat-21-chloridas, iš prednizolon-17-metoksietilkarbonat-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-metoksietilkarbonat-21-chloridas.
25

7 Pavyzdys

Tirpalas, paruoštas iš 300 mg prednizolon-17-izobutilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato, ištirpinto 3 ml
30 absoliutaus dimetilformamido, sumaišomas su 630 mg sauso ličio bromido ir maišomas N₂-atmosferoje 4 valandas 110°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į 20 ml vandeninio valgomosios druskos tirpalo,
35 susidariusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos ir gryninamos chromatografiškai ant silikagelio (kolonėlės

dydis 17x3 cm), eliuentu naudojant metileno chlorido ir metanolio mišinį santykiu 99:1.

5 Nudistiliavus tirpiklį ir perkristalinus iš dietilo eterio gaunama 310 mg prednizolon-17-izobutil-karbonat-21-bromido.

MS : $m/Z = 524 (M^+H^+)$

10 Tą patį produktą galima gauti vietoj LiBr naudojant 0,5 g kalio bromido. Toliau reakcijos mišinys apdorojamas ir gryninamas chromatografiškai. Analo-
giškai iš prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-p-chlor-
benzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-izopropil-
15 karbonat-21-bromidas, iš prednizolon-17-tret.-butil-
metilkarbonat-21-chlorbenzolsulfonato gaunamas predni-
zolon-17-butilmetilkarbonat-21-bromidas, iš prednizo-
lon-17-metoksietilkarbonat-p-chlorbenzolsulfonato gau-
namas prednizolon-17-metoksietilkarbonat-21-bromidas.

20

8 Pavyzdys

Tirpalas, paruoštas iš 540 mg prednizolon-17-izobutil-
karbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato, ištirpinto 10 ml
25 absoliutaus dimetilformamido, sumaišoma su 1,00 g sauso
kalio jodido ir maišoma N_2 -atmosferoje 2 valandas $100^\circ C$
temperatūroje. Išpilama į 200 ml vandeninio valgomosios
druskos tirpalo, susidariusios nuosėdos filtruojamos,
džiovinamos ir kristalinamos iš acetono (metileno
30 chlorido) ir dietilo eterio mišinio arba gryninamos
chromatografiškai, kaip nurodyta 7 pavyzdyje ati-
tinkamam 21-bromidui. Gaunama 300 mg prednizolon-17-
izobutilkarbonat-21-jodido. Lydymosi temperatūra $110^\circ C$.

35 MS : $m/Z = 571 (M^+H^+)$

DC : 0,7

Tokiu pat metodu iš prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-izopropilkarbonat-21-jodidas, iš prednizolon-17-tret.-butilmetilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-tret.-butilmetilkarbonat-21-jodidas, iš prednizolon-17-metoksietilkarbonat-p-chlorbenzolsulfonato gaunamas prednizolon-17-metoksietilkarbonat-21-jodidas. Tokie pat reakcijos produktai gaunami virinant 3 valandas N_2 -atmosferoje 300 mg aukščiau minėto 21-chlorsulfonato ir 60 mg ličio jodido mišinį 6 ml absoliutaus acetono arba butanolio-2, po to išpilama į 20 ml vandens, ekstrahuojama metileno chloridu ir, atlikus įprastas operacijas, kristalinama iš diizopropilo eterio (išeiga 200-300 mg).

9 Pavyzdys

Kaip seka iš 8 lentelės, atitinkamai 21-halogeno dariniai, kurių bendra formulė I, gali būti gauti alkilhalogenidų pagalba iš bazinių (t.y. pagrindinių - vert. pastaba) kortikoid-17-alkil- arba 17-metoksietilkarbonat-21-p-chlorbenzolsulfonatų, jeigu reakcija vykdoma taip, kaip aprašyta 6,7 ir 8 pavyzdžiuose. Reakcijos produktai charakterizuojami plonasluoksnės chromatografijos (DC) pagalba; reakcijos produktų R_f reikšmės maždaug 0,65-0,75. Kaip taisyklė, reakcijos produktai charakterizuojami masės spektrų pagalba, kur $MS = m/Z = (M^+H^+)$ (kaip taisyklė FAB-spektrai).

M^+H^+ reikšmės atitinkamai apvalinamos. Charakterizavimui galima panaudoti taip pat ir IR-, PMR- bei UV-spektrus.

8 Lentelė

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	Dex	CHOH	F	H	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	M-pred	CHOH	H	CH ₃	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	Cort.	CHOH	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LIJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Pre-n	C=O	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LiJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Dex	CHOH	F	H	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	M-pred	CHOH	H	CH ₃	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Cort.	CHOH	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LIJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	Pre-n	C=O	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LiJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Dex	CHOH	F	H	CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	M-pred	CHOH	H	CH ₃	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal	Bazinis	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
pavyzdį kortikoidas								
LiCl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Cort.	CHOH	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LIJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Pre-n	C=O	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LiJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	Dex	CHOH	F	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	M-pred	CHOH	H	CH ₃	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	F-Dex	CHOH	F	F	CH ₃	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
KJ	8	"	"	"	"	"	"	J

8 Lentelė (tęsinys)

(Bazinių kortikoidų sutrumpinimus žr. 2-7 lentelėse)

Reagentas	Gaunama pagal pavyzdį	Bazinis kortikoidas	A	Y	Z	R(3)	R(2)	R(1)
LiCl	6	Cort.	CHOH	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LiJ	8	"	"	"	"	"	"	J
LiCl	6	Pre-n	C=O	H	H	H	"	Cl
LiBr	7	"	"	"	"	"	"	Br
LiJ	8	"	"	"	"	"	"	J

10 Pavyzdys

I tirpalą, paruoštą iš 1,5 g prednizolono, ištirpinto 45 ml absoliutaus dioksano, prideda 7 ml orto-anglies rūgšties tetra-izopropilo esterio, o taip pat ir 0,2 g p-toluensulfurūgšties. Maišant pašildžius 3-5 valandas 60°C temperatūroje, DC-diagramoje matyti reikalingo reakcijos produkto intensyvi dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,8, ir vos pastebima pradinio reakcijos produkto dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,3. Reakcijos mišinys išpilamas į 500 ml vandeninio valgomosios druskos tirpalo, nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Perkristalinus iš metileno chlorido (etanolio) ir dietilo eterio mišinio gauna 1,3 g prednizolon-17,21-diizopropil-orto-karbonato, kurio lydymosi temperatūra 185°C.

$$MS = m/Z = 489 (M^+H^+)$$

$$IR = 3420, 1730, 1660, 1620, 1600, 1100 \text{ cm}^{-1}$$

$$UV : \lambda_{\text{maks}} = 242,5 \text{ nm}, \epsilon = 15600$$

Pakartotinai panaudojus pradinį reakcijos mišinį, tik vietoj šildymo 60°C temperatūroje dabar maišant jį 3 valandas 20°C temperatūroje (kambario temperatūroje), gaunamas, atlikus įprastas operacijas, reakcijos produktas (1,1 g), kurio visos spektrinės charakteristikos (pavyzdžiui, $MS = M^+H^+ = 360$) aiškiai atitinka pradinę medžiagą - prednizoloną. $DC:R_f = 0,3 =$ labai intensyvi dėmė (=prednizolonas), R_f maždaug 0,8 - matyti tik labai silpna dėmė (= reikalingas reakcijos produktas).

11 Pavyzdys

Į tirpalą, paruoštą iš 25 g prednizolono, ištirpinto 750 ml absoliutaus dioksano, pridedama 70 ml orto-anglies rūgšties tetraizobutilo esterio, o taip pat ir 2 g p-toluensulforūgšties. Maišant pašildžius 5 valandas 60°C temperatūroje, DC-chromatogramoje matyti reikalingo reakcijos produkto intensyvi dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,8, ir dar vos pastebima pradinio produkto dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,3. Reakcijos mišinys išpilamas į 8 l vandeninio valgomosios druskos tirpalo, nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Perkristalinus iš metileno chlorido (etanolio) ir dietilo eterio mišinio, gaunama 38,8 g prednizolon-17,21-diizobutil-orto-karbonato, kurio lydymosi temperatūra 113°C.

MS = m/Z = 517 (M^+H^+)

IR = 3380, 1750, 1735, 1660, 1615, 1600, 1120, 1090 cm^{-1}

12 Pavyzdys

Į tirpalą, paruoštą iš 25 g prednizolono, ištirpinto 550 ml absoliutaus dioksano, prideda 60 ml orto-anglies rūgšties tetra-tert.-butilmetilo esterio, o taip pat ir 2 g p-toluensulforūgšties. Maišant pašildžius 6 valandas 60°C temperatūroje, DC-chromatogramoje matyti reikalingo reakcijos produkto intensyvi dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,8, ir dar vos pastebima pradinio reakcijos junginio dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,3. Reakcijos mišinys išpilamas į 8 l vandeninio valgomosios druskos tirpalo, alyvos pavidalo nuosėdos filtruojamos, ekstrahuojamos metileno chloridu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama, nudistiliuojamas tirpiklis. Alyva (35 g) gryninama chromatografiškai ant aliuminio oksido Akt - St II (kolonėlė 25x8 cm),

eliuentas - metileno chloridas (100 ml frakcijos).
Frakcijos, kurių DC R_f reikšmės apie 0,8 yra
sujungiamos, eliuentas nudistiliuojamas ir išgryninus
gaunama 14 g geltonos alyvos - prednizolon-17,21-di-
5 tret-butilmetilortokarbonato.

MS : $m/Z = 545$ (M^+H^+)

13 Pavyzdys

10

Į tirpalą, paruoštą iš 25 g prednizolono, ištirpinto
500 ml absoliutaus dioksano, prideda 7 ml orto anglies
rūgšties tetrametoksietilo esterio, o taip pat ir 2 g
p-toluensulfonrūgšties. Maišant pašildžius 5 valandas
15 60°C temperatūroje, DC-chromatogramoje matyti reika-
lingo reakcijos produkto intensyvi dėmė, kurios R_f
reikšmė maždaug 0,8 ir dar vos pastebima pradinio
junginio dėmė, kurios R_f reikšmė maždaug 0,3. Reakcijos
mišinys išpilamas į 8 l vandeninio valgomosios druskos
20 tirpalo, o alyvos pavidalo nuosėdos filtruojamos.
Tolimesnės operacijos ir chromatografinis gryninimas
kaip 12 pavyzdyje. Gauna 27,5 g prednizolon-17,21-
dimetoksietilortokarbonato, kurio lydymosi temperatūra
125°C (skyla), trinant su dietilo eteriu.

25

MS : $m/Z = 521$ (M^+H^+)

IR = 3400, 1725, 1660, 1620, 1600, 1125, 1060 cm^{-1}

30

14 Pavyzdys

Analogiškai 10 pavyzdžiui. Jeigu vietoj prednizolono
naudojamas deksametazonas, gaunamas deksametazon-17,21-
di-izopropil-orto-karbonatas

35

MS : $m/Z = 521$ (M^+H^+)

iš 6 α -metilprednizolono gaunamas 6 α -metil-
prednizolon-17,21-di-izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 503 (M^+H^+)

5

iš 6 α -fluordeksametazono gaunamas 6 α -fluor-
deksametazon-17,21-di-izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 539 (M^+H^+)

10

iš kortizolo gaunamas kortizol-17,21-di-
izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 491 (M^+H^+)

15

iš prednizono gaunamas prednizon-17,21-di-
izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 487 (M^+H^+)

20

iš kortizono gaunamas kortizon-17,21-di-
izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 489 (M^+H^+)

25

iš Raichšteino S medžiagos gaunamas Raichšteino
medžiaga S- 17,21-di-izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 475 (M^+H^+)

30

iš 6 α -16 α -dimetilprednizolono gaunamas 6 α -16 α -
dimetilprednizolon-17,21-di-izopropilortokarbonatas

MS : m/Z = 517 (M^+H^+)

35

iš 6 α -fluorprednizolono gaunamas 6 α -fluorpre-
dnizolon-17,21-izopropilortokarbonatas

MS : $m/Z = 507$ (M^+H^+)

15 Pavyzdys

5

Analogiškai 11 pavyzdžiui, jeigu vietoj prednizolono naudojamas deksametazonas, gaunamas deksametazon-17,21-di-izobutilortokarbonatas

10 MS : $m/Z = 549$ (M^+H^+)

iš 6α -metilprednizolono gaunamas 6α -metilprednizolon-17,21-di-izobutilortokarbonatas

15 MS : $m/Z = 531$ (M^+H^+)

iš 6α -fluordeksametazono gaunamas 6α -fluordeksametazon-17,21-di-izobutilortokarbonatas

20 MS : $m/Z = 567$ (M^+H^+)

iš kortizolo gaunamas kortizol-17,21-di-izobutilortokarbonatas

25 MS : $m/Z = 519$ (M^+H^+)

iš prednizono gaunamas prednizon-17,21-di-izobutilortokarbonatas

30 MS : $m/Z = 515$ (M^+H^+)

iš kortizono gaunamas kortizon-17,21-di-izobutilortokarbonatas

35 MS : $m/Z = 517$ (M^+H^+)

iš Raichšteino medžiagos S gaunamas Raichšteino medžiagos S- 17,21-di-izobutilortokarbonatas

5 MS : $m/Z = 503$ (M^+H^+)

iš 6 α -16 α -dimetilprednizolono - 6 α -16 α -dimetilprednizolon-17,21-di-izobutil-izobutilortokarbonatas

10 MS : $m/Z = 545$ (M^+H^+)

iš 6 α -fluorprednizolono gaunamas 6 α -fluorprednizolon-17,21-izobutilortokarbonatas

15 MS : $m/Z = 535$ (M^+H^+)

iš 6 α -metildeksametazono gaunamas 6 α -metildeksametazon-di-izobutilortokarbonatas.

20 16 Pavyzdys

Tokiu pat metodu, kaip aprašyta 12 pavyzdyje, jeigu vietoj prednizolono naudoti deksametazoną, gaunamas deksametazon-17,21-di-tret-butilmetilortokarbonatas

25

MS : $m/Z = 577$ (M^+H^+)

iš 6 α -metilprednizolono gaunamas 6 α -metilprednizolon-17,21-di-tret-butilmetilortokarbonatas

30

MS : $m/Z = 559$ (M^+H^+)

iš 6 α -fluordeksametazono gaunamas 6 α -fluordeksametazon-17,21-di-tret-butilmetilortokarbonatas

35

MS : $m/Z = 595$ (M^+H^+)

iš kortizolo gaunamas kortizol-17,21-di-tret-butil-
metilortokarbonatas

MS : $m/Z = 547 (M^+H^+)$

5

iš prednizono gaunamas prednizon-17,21-di-tret-
butilmetilortokarbonatas

MS : $m/Z = 543 (M^+H^+)$

10

17 Pavyzdys

Tokiu pat metodu, kaip aprašyta 13 pavyzdyje, jeigu
vietoj prednizolono naudoti deksametazoną, gaunamas
deksametazon-17,21-di-metoksietilortokarbonatas

15

MS : $m/Z = 553 (M^+H^+)$

iš 6 α -metilprednizolono gaunamas 6 α -metilpredni-
zolon-17,21-di-metoksietilortokarbonatas

20

MS : $m/Z = 535 (M^+H^+)$

iš 6 α -fluordeksametazono gaunamas 6 α -fluor-
deksametazon-17,21-di-metoksietilortokarbonatas

25

MS : $m/Z = 581 (M^+H^+)$

iš kortizolo gaunamas kortizol-17,21-di-metoksi-
etilortokarbonatas

30

MS : $m/Z = 523 (M^+H^+)$

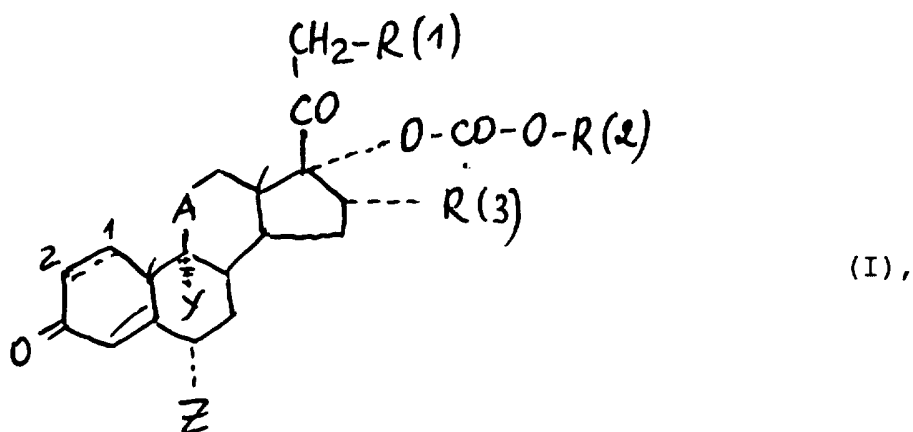
iš prednizono gaunamas prednizon-17,21-dimetoksietil-
ortokarbonatas.

35

MS : $m/Z = 519 (M^+H^+)$

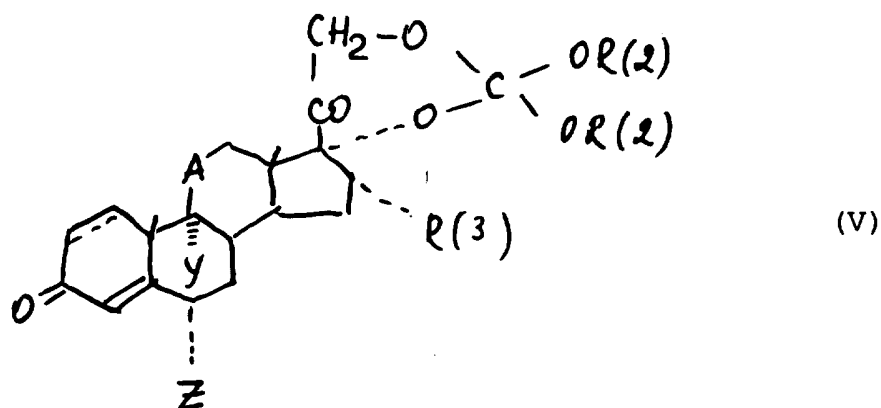
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Pakeisti kortikoid-17-alkilkarbonatai, kurių bendra formulė I



5 kurioje A yra CHOH bet kuriuo erdvinio atveju, CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, Y = vandenilis, fluoras, chloras, Z = vandenilis, fluoras, metilas, R(1) = F, Cl, Br, I, O-acilas, kurio bendra formulė II: $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}(4)$, oksikarbonil-oksialkilas, kurio bendra formulė III: $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}(4)$,
 10 sulforūgšties alkilo esteris, sulforūgšties arilo esteris, kurio bendra formulė IV: $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}(5)$; R(4) - vandenilis, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alkilas, (C_3-C_6) -cikloalkilas arba, jei $n=1$, fluoras, chloras, bromas, R(5)- (C_1-C_4) -alkilas, fenilas, chlorfenilas, metilfenilas, n - sveikas
 15 skaičius nuo 0 iki 4, R(2) - šakotas (C_3-C_8) -alkilas, $-(\text{CH}_2)_2-4-\text{OCH}_3$, R(3) - vandenilis, metilas, pasižymintys biologiniu aktyvumu.

2. Pakeistų kortikoid-17-alkilkarbonatų pagal 1 punktą
 20 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginius, kurių bendra formulė V, hidrolizuoja silpna rūgštimi,

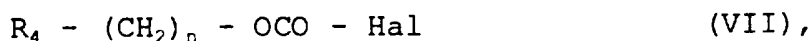


ir gautą 21-hidroksijunginį, kurio bendra formulė I, kurioje $R_1 = OH$, esterifikuoja karboksilinės rūgšties, kurios bendra formulė VI, halogenanhidridu arba anhidridu

5



arba halogenformiatu, kurio bendra formulė VII,



10 arba sulforūgšties halogenidu, kurio bendra formulė VIII,

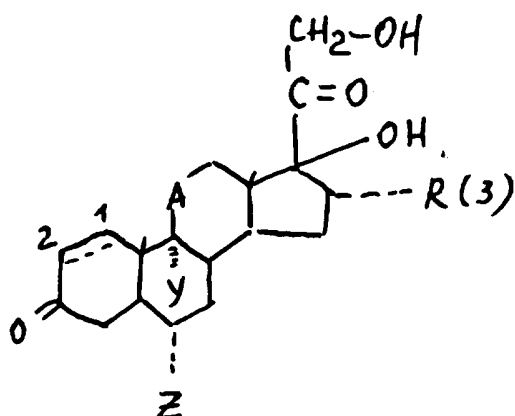


15 ir, esant reikalui, gautą 21-sulforūgšties esterį halogenidų druskų pagalba paverčia 21-halogenidais, kurių bendra formulė I, kurioje R_1 - chloras, bromas, jodas, fluoras.

20 3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $R(1)$, A, Y, Z, $R(3)$ ir $R(4)$ - reikšmės tokios, kaip 2 punkte ir kad $R(2)$ - šakotas (C_3-C_5) -alkilas arba $(CH_2)_2 - OCH_3$, o $R(5)$ - metilas, etilas, propilas arba

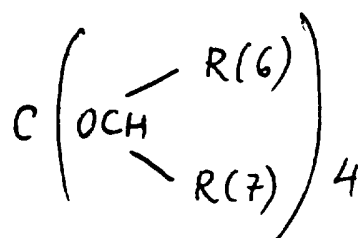
fenilas, kuris nepakeistas arba yra pakeistas p-padėtyje chloru arba metilu.

4. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad vykdo reakciją tarp junginio, kurio bendra formulė IX,



(IX),

kurioje A, Y, Z, R(3) ir 2 ----- 1 reikšmės nurodytos aukščiau, ir tetraalkil-orto-karbonatų, pakeistų arba šakotų alkilo dalyje, kurių bendra formulė X



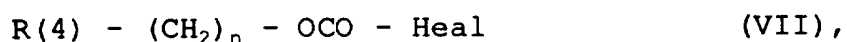
(X),

- 10 kurioje R(6) = H, CH₃, o R(7) = CH₃, CH(CH₃)₂,
CH(CH₃)₃ arba CH₂OCH₃, tačiau R(6) negali būti
vandenilis, jeigu R(7) neturi šakotos anglies atomų
grandinės, inertiniuose tirpikliuose, esant tempera-
tūrai nuo 20°C iki 120°C, geriausia iki reakcijos
15 mišinio virimo temperatūros, t.y. 50 - 60°C, po to V
junginį hidrolizuoja silpna rūgštimi ir gautą 21-
hidroksijunginį, kurio bendra formulė I, kurioje R₁ =

OH, esterifikuoja halogenanhidridu arba karboksilinės rūgšties, kurios bendra formulė VI, anhidridu



5 arba halogenformiatu, kurio bendra formulė VII



arba sulforūgšties halogenidu, kurio bendra formulė VIII

10



ir, esant reikalui, gautas šiuo metodu 21-sulforūgšties esteris reaguoja su halogenidų druskomis iki 21-halogenidų, kurių bendra formulė I, kurioje R(1) -
15 chloras, bromas, jodas, fluoras.

5. Dermatozių gydymui skirto preparato gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo efektyvų I junginio kiekį su įprastais farmaciniais priedais.