

(19)



(10) **LT 3811 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3811**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07J 3/00**  
**A61K 31/565**

(21) Paraiškos numeris: **IP1676**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4027252, 1986 04 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8501693, 1985 04 04, SE**

(72) Išradėjas:

**Paul Haakan Andersson, SE**  
**Per Ture Andersson, SE**  
**Bengt Ingemar Axelsson, SE**  
**Bror Arne Thalen, SE**  
**Jan William Trofast, SE**

(73) Patent savininkas:

**AB Draco, Box 34, S-221 00 Lund, SE**

(74) Patentinis patikėtinis:

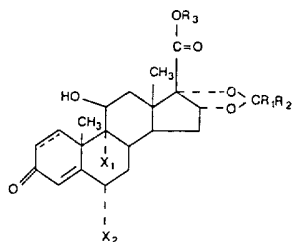
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,**  
**Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Nauji 16,17-acetals pakeistos androstan-17beta-karboksilinės rūgšties**  
**esteriai, jų gavimo būdas, farmaciniai preparatai**

(57) Referatas:

Išradimas susietas su junginiais, pasižyminčiais prieuždegiminiu aktyvumu ir aprašomais formule



arba su jų stereoizomerais, kuriuose:

1,2 padėtyse yra soti arba dviguba jungtis,

$X_1$  - vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

$X_2$  - vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

$R_1$  - vandenilis arba tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-4 anglies atomus,

$R_2$  - vandenilis arba tiesi ar šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų,

$R_3$  -



Y - O arba S,

$R_4$  - vandenilis, tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, arba fenilas,

$R_5$  - vandenilis arba metilas,

$R_6$  - vandenilis, tiesi arba šakota, soti arba nesoti angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, alkilo grupė, pakeista bent vienu halogeno atomu, heterociklinė sistema, turinti žiede 3-10 atomų,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$  ( $m=0, 1, 2$ ;  $n=2, 3, 4, 5, 6$ ), fenilo arba benzilo grupės,

nepakeistos arba pakeistos viena ar daugiau alkilo, nitro, karboksilo, alkoksilo halogeno, ciano, karbalkoksilo ar trifluormetilo grupė(ėmis),

su sąlyga, kad kai  $R_2$  yra vandenilis,  $R_1$  yra metilas.

Išradimas taip pat susietas su šių junginių ir tarpinių produktų gavimo būdais, farmaciniais preparatais, turinčiais vieną iš junginių, skirtų uždegiminių susirgimų gydymui.

Šis išradimas susietas su naujais farmakologiškai aktyviais junginiais, tarpinėmis medžiagomis ir jų gavimo būdu. Išradimas taip pat susietas su farmacinėmis kompozicijomis, turinčiomis šiuos junginius, ir uždegiminiams, alerginiams, raumenų-kaulų ar odos susirgimams gydyti.

Išradimo tikslas yra sukurti gliukokortikosteroidą, pasižymintį aukštu prieš uždegiminiu veikimu jo panaudojimo vietoje ir žemu gliukokortikoidiniu sisteminiu veikimu.

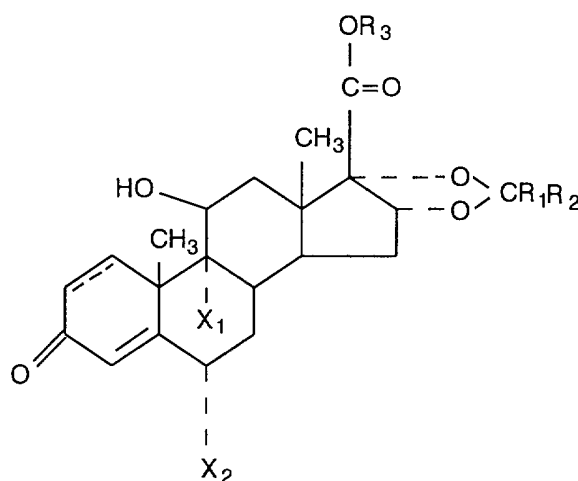
Žinoma, kad kai kurie gliukokortikosteroidai (GKS) gali būti naudojami vietinėje terapijoje uždegiminiams, alerginiams ar imunologiniams kvėpavimo takų (astma, rinitas), odos (egzema, psoriazė) ar žarnyno (opinis kolitas, Morbus Crohn) susirgimams gydyti. Taikant šį vietinį gliukokortikoidinį gydymą, nustatyti kai kurie klinikiniai pranašumai, lyginant su bendra terapija (pavyzdžiui, naudojant gliukokortikoidų tabletes), ypatingai išskiriant nepageidaujamo gliukokortikoidų poveikio į sveiką sritį sumažėjimą. Kad pasiekti tokius klinikinius efektus gydant, pav., pagrindinių kvėpavimo takų susirgimus, GKS privalo tenkinti atitinkamus farmakologinius reikalavimus. Būdingas jiems gliukokortikoidinis aktyvumas turėtų būti aukštas panaudojimo vietoje, bet tuo pačiu jie turėtų greitai prarasti aktyvumą, pav., hidrolizuodamiesi gydomame organe arba patekę į bendrą apytaką.

Kadangi GKS susirišimas su gliukokortikoidų receptoriais yra būtina sąlyga jų prieš uždegiminiams ir alerginiams efektams pasireikšti, steroidų sugebėjimas prisirišti prie jų receptoriaus(ių) gali būti panaudotas kaip

tinkamas metodas GKS biologiniam aktyvumui nustatyti. Tiesioginė koreliacija tarp GKS afiniškumo receptoriui ir jų priešuždegiminio veikimo buvo nustatyta, naudojant akies edemos testą žiurkėms. [Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active,  $16\alpha,17\alpha$  - acetalsubstituted glucocorticoids. E.Dahlberg, A.Thalen, R.Brattsand, J.A.Gustafsson, U.Johansson, K.Roempke, and T.Saartok, Mol. Pharmacol. 25 (1984), 70].

Šis išradimas remiasi pastebėjimu, kad kai kurie 3-oksoandrosta-1,4-dien-17-karboksi rūgšties esteriai pasižymi didele susirišimo su gliukokortikoidiniu receptoriu galia. Junginiai, aprašyti išradime, gali būti panaudoti uždegimų gydymui ir kontrolei.

Išradime aprašyti junginiai charakterizuojami formule



kurioje

1, 2 - padėtis yra soti arba dviguba jungtis,

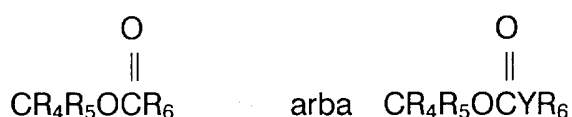
$X_1$  - vandenilis, fluoras, chloras arba bromas, pasirinktinai,

$X_2$  - vandenilis, fluoras, chloras arba bromas, pasirinktinai,

$R_1$  - vandenilis, tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė iš 1-4 anglies atomų, pasirinktinai,

$R_2$  - vandenilis, tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė iš 1-10 anglies atomų, pasirinktinai, ir

$R_3$  - pasirinktinai



Y - O arba S,

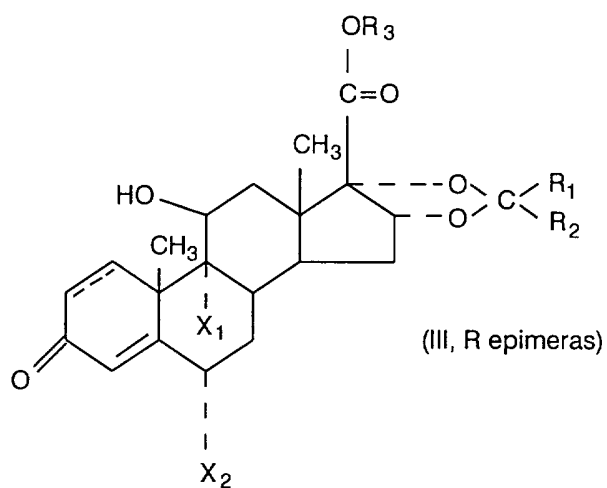
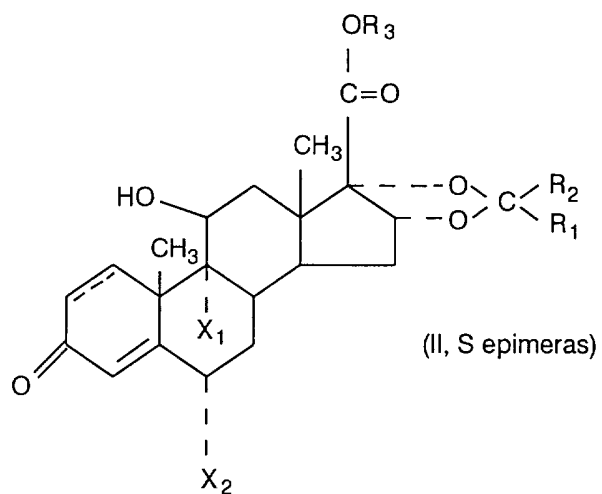
$R_2$  - vandenilis, tiesios arba šakotos angliavandenilio grandinės iš 1-10 anglies atomų, arba fenilas, pasirinktinai,

$R_5$  - vandenilis arba metilas, ir

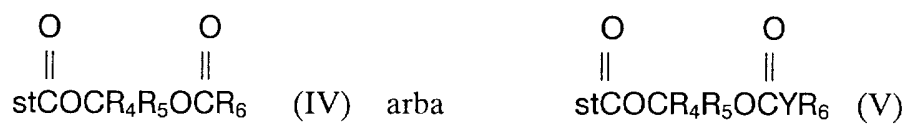
$R_6$  - vandenilis, tiesios arba šakotos, sočios arba nesočios angliavandenilio grandinės, turinčios 1-10 anglies atomų, alkilo grupė, kurioje bent vienas vandenilis pakeistas halogeno atomu, heterociklinė sistema, turinti žiede 3-10 atomų,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{CH}_2)_n$  ( $m=0, 1, 2, n=2, 3, 4, 5, 6$ ), fenilo arba benzilo grupės - nepakeistos arba pakeistos viena arba daugiau alkilo, nitro, karboksilo, alkoksilo, halogenu, karbalkoksilo ar trifluormetilo grupė(ėmis),

su sąlyga, kad kada  $R_2$  yra vandenilis,  $R_1$  yra metilas.

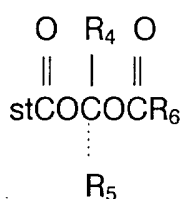
Individualūs stereoizomerai, egzistuojantys aukščiau nurodytos formulės (I) steroido mišinyje, gali būti apibūdinti kaip



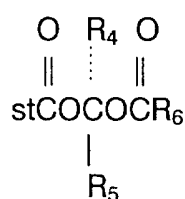
Individualūs stereoizomerai, egzistuojantys steroid-17 $\beta$  -karboksi rūgšties esterių, turinčių formules



mišinyje, kur st yra steroido radikalas, gali būti apibūdinti kaip

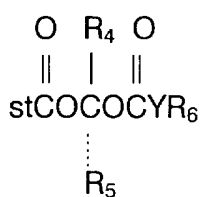


(VI)

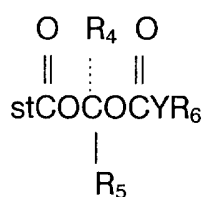


(VII)

ir



(VIII)



(IX)

II, III, VI, VIII ir IX tipo diastereoizomeruose konfigūracija skiriasi tik prie vieno iš kelių asimetrinių anglies atomų. Tokie diastereomerai yra nurodytieji epimerai.

Aukščiau nurodytuose apibrėžimuose:

Alkilas yra tiesi arba išsišakojusi angliavandenilių grandinė, susidedanti iš 1-5, geriausiai iš 1-4 anglies atomų;

Alkoxi grupė yra -O-alkilo grupė, kurioje alkilo liekana atitinka aukščiau nurodytas sąlygas;

Kaip halogenas tinkamiausi yra chloro, bromo arba fluoro atomai;

Karbalkoksi grupė yra -COO-alkilo grupė, kurioje alkilo liekana atitinka aukščiau nurodytas sąlygas;

Heterociklo žiedas - sistema, kurioje heteroatomai yra N, O arba S.

Tinkamiausios yra piril-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, furil-, piranil-, benzofuranil-, indolil- ir tienil-sistemos.

Efektyviausi šie išradime aprašyti atskiri junginiai:

1'-Etoksikarboniloksietil-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -[(1-metil-etiliden) bis (oksi)] -androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimerinis mišinys A+B ir epimeras B.

1'-Izopropoksikarboniloksietil-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroksi- 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - [(1-metil-etiliden)bis (oksi)] -androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimeras B.

1'-Propoksikarboniloksietil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metil-etiliden)bis(oksi)] -androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimeras B.

1'-Izopropoksikarboniloksietil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metil-etiliden)bis (oksi)] -androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimerinis mišinys A+B ir epimeras B.

1'-Acetoksietil-(20R)-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propilmetilendioksi-androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimeras B.

1'-Etoksikarboniloksietil-(22R)-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propilmetilendioksiandrosta -1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimeras B.

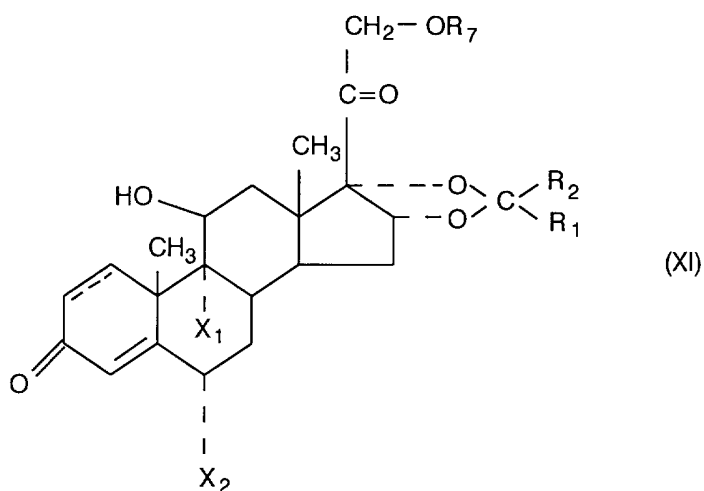
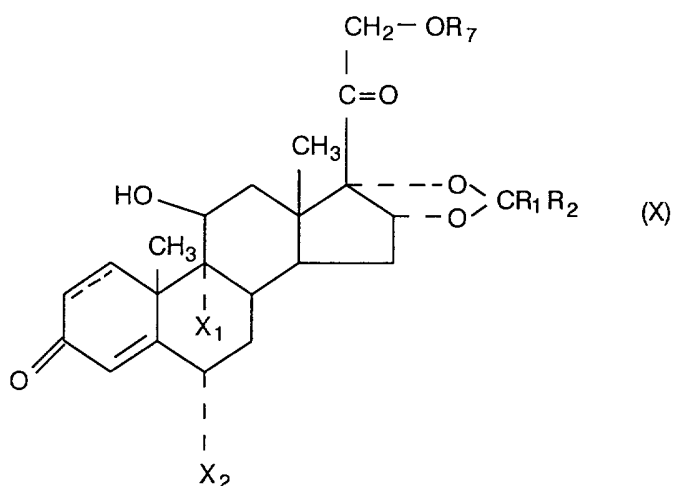


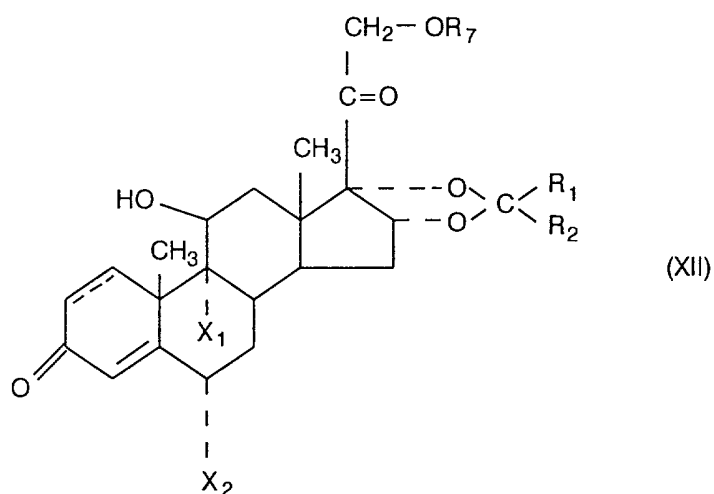
1'-Izopropoksikarboniloksietil-(20R)-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propil-metilen-dioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas, epimeras B.

1'-Etoksikarboniloksietil-(20R)-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propil-metilendioksian-drosta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboksilatas, epimerinis mišinys A+B ir epimeras B.

### Gavimo būdai

Išradime aprašyti junginiai gaunami oksiduojant junginius X, XI ir XII į atitinkamą 17 $\beta$ - karboksi rūgštį:





kur

ištisinė linija ar brūkšneliai tarp C-1 ir C-2 rodo viengubą ar dvigubą jungtį,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$  ir  $R_2$  turi aukščiau nurodytas reikšmes,  $R_7$  yra vandenilis arba acilo grupė, kurioje 1-10 anglies atomų išsidėstę į tiesią ar šakotą grandinę.

Toliau 17 $\beta$ -karboksi rūgštys esterifikuojamos ir gaunami junginiai I-IX, kur  
-----  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  ir  $R_3$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Išradime aprašyta atitinkamų 17 $\beta$ -karboksi rūgščių gavimo iš junginių X, XI ar XII reakcija atliekama atitinkamame deguonį turinčiame angliavandeniliniame tirpiklyje, tokiame kaip žemesnieji alkoholiai. Tinkamiausi yra metanolis ir etanolis, ypatingai pirmasis. Reakcijos terpė silpnai pašarminama, dedant atitinkamą silpną neorganinę bazę, tokią kaip šarminių metalų karbonatai, pav., natrio, ličio ar kalio karbonatas. Tinkamiausias yra pastarasis. Junginių X, XI arba XII konversija į 17 $\beta$ -

karboksi rūgštį I, II arba III ( $R_3=H$ ) vyksta įprastoje temperatūroje, t.y. 20-25<sup>0</sup> C temperatūroje.

Reakcijai būtinas deguonis, kuris tiekiamas leidžiant orą ar patį deguonį į reakcijos mišinį.

Junginių X, XI ir XII oksidacinė 17β -šoninės grandinės degradacija iki atitinkamų 17β -karboksi rūgščių taip pat gali būti atlikta, naudojant jodo perrūgštį, natrio hipobromatą ar natrio bismutatą. Reakcija atliekama vandens ir deguoninio angliavandenilio tirpiklio, tokio kaip žemesnieji eteriai, mišinyje. Tinkamiausi yra dioksanas ir tetrahidrofuranas, ypatingai pirmasis.

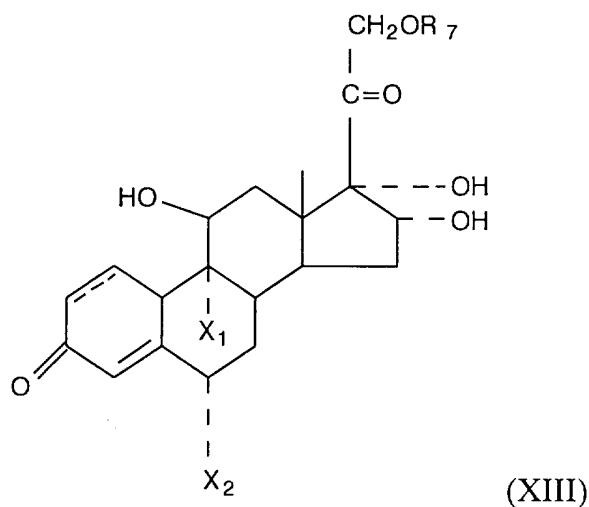
Pradinės 17β -karboksi rūgštys I, II ir III ( $R_3=H$ ) gali būti esterifikuojamos žinomais metodais, gaunant aprašytus išradime 17β-esterius. Pav., 17β -karboksi rūgštis gali reaguoti su atitinkamu alkoholiu ir karbodiimidu, pav., dicikloheksilkarbodiimidu, atitinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip dietilo eteris, tetrahidrofuranas, metileno chloridas arba geriausiai piridinas, 25-100<sup>0</sup> C temperatūroje. Lygiai taip pat, 17β -karboksi rūgšties druskos su šarminiais metalais, pav., ličiu, natriu ar kaliumi, su ketvirtiniais amonio junginiais, tokiais kaip trietil- ar tributilamino druskos ar tetrabutilamonis, gali reaguoti su atitinkamu alkilinančiu agentu, pav., aciloksialkilhalogenidu ar alkilkarbonatu, pageidautinai poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonas, metiletilketonas, dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, metileno chloridas ar chloroformas, 25-100<sup>0</sup> C temperatūroje. Reakcija taip pat gali būti atlikta, dalyvaujant kraun-eteriui.

Susidarę nevalyti steroido esteriniai dariniai po jų išskyrimo gryninami chromatografiškai, naudojant, pav., LH-tipo Sephadex'ą ir atitinkamus

tirpiklius, pav., halogenintus angliavandenilius, eterius ir esterius, tokius kaip etilo acetatas ar acetonitrilas.

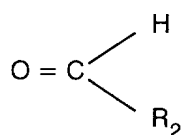
Individualūs epimerai, susidarantys acetilinant  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  -hidroksigrupes ar esterifikuojant  $17\beta$  -karboksi rūgštis, turi praktiškai identišką tirpumo charakteristiką. Ryšium su tuo tampa neįmanomas jų atskyrimas ir išskyrimas iš epimerų mišinio, naudojant įprastus stereoizomerų atskyrimo metodus, pav., frakcinę kristalizaciją. Individualiems epimerams gauti aukščiau paminėti stereoizomeriniai mišiniai I, IV ir V buvo chromatografuojami kolonėlėje. Epimerai II, III, VI, VII, VIII ir IX buvo atskirti, panaudojant jų skirtingą judrumą stacionarinėje fazėje. Chromatografijai tinka Sephadex LH tipo kryžmiškai surišti dekstrano geliai, pav., Sephadex LH-20, kombinuojant juos su atitinkamu organiniu tirpikliu - eluentu. Firmos Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Švedija, pagamintas Sephadex LH-20 yra grūdelių pavidalo hidroksipropilintas dekstrano gelis, kuriame dekstrano grandinės kryžmiškai surištos ir sudaro trimatį polisacharidų tinklą. Halogeninti angliavandeniliai, pav., chloroformas arba heptano- chloroformo- etanolio mišinys (0-50:50-100:10-1), buvo sėkmingai panaudoti kaip elientai. Tinkamiausias santykis mišinyje yra 20:20:1.

Kaip pradinės medžiagos išradime aprašytiems junginiams gauti buvo panaudoti junginiai X, XI ir XII. Jie susintetinti junginiams, kurių formulė



kurioje

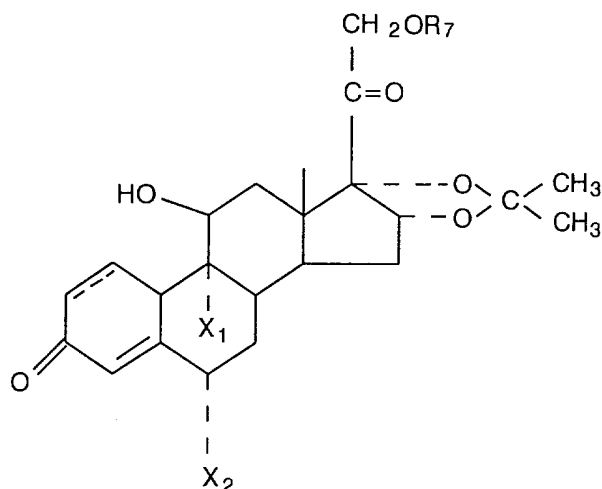
ištisinė linija ir brūkšneliai tarp C-1 ir C-2 žymi viengubą ar dvigubą jungtį, o  $X_1$ ,  $X_2$  ir  $R_7$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguojant su aldehidais, kurių formulė



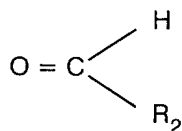
kurioje  $R_2$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Kaip aldehidas tinkamiausi yra acetaldehidas, propanalis, butanalis, izobutanalis, pentanalis, 3-metilbutanalis, 2,2-dimetilpropanalis, heksanalis, heptanalis, oktanalis, nonanalis ir dodekanalis. Reakcija atliekama, dedant steroidą į aldehido ir rūgštinio katalizatoriaus, (pav., chloro perrūgšties, p-toluensulfurūgšties, druskos rūgšties eteryje) tirpalą dioksane arba halogenintuose angliavandeniliuose, geriausiai metileno chloride ar chloroforme.

Junginiai X, XI ir XII taip pat gali būti gaunami peracetalinant atitinkamus  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -acetonidus



kur ištisinė linija ir brūkšneliai tarp C-1 ir C-2 žymi viengubą ar dvigubą jungtį, o  $X_1$ ,  $X_2$  ir  $R_7$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, aldehidu formulės



kurioje  $R_2$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Tinkamiausi yra acetaldehidai, propanalio, butanalio, izobutanalio, pentanalio, 3-metilbutanalio, 2,2-dimetilpropanalio, heksanalio, heptanalio, oktanalio, nonanalio ir dodekanalio. Reakcija atliekama, dedant steroidą į aldehidą ir katalizatoriaus - stiprios neorganinės rūgšties, geriausiai chloro perrūgšties ar druskos rūgšties, - tirpalą eteriuose, geriausiai dioksane ar tetrahidrofurane, halogenintuose angliavandeniliuose, geriausiai metileno chloride ar chloroforme, aromatiniuose angliavandeniliuose, geriausiai toluene, alicikliniuose angliavandeniliuose, geriausiai cikloheksane, arba alifatiniuose angliavandeniliuose, geriausiai heptane arba izooktane. Pastaruoju atveju, išskiriant epimerus III ir XII, išvengiama chromatografijos stadijos.

### Farmaciniai preparatai

Išradime aprašytiems junginiams, priklausomai nuo uždegimo vietos, gali būti taikomi skirtingi jų įvedimo būdai, pav., per odą parenteraliai ar inhaliacijos, kai norima įvesti preparatą į kvėpavimo takus. Pagrindinis pasirenkamos ir sudaromos vaistinės formos tikslas yra pasiekti optimalų aktyvaus steroido ingrediento biologinį veikimą. Įvedimo per odą forma įgauna pranašumą, kai steroidas yra tirpinamas tirpiklyje su aukštu termodinaminiu aktyvumu. Tai pasiekama, naudojant tam tikras tirpiklių sistemas, turinčias atitinkamus glikolius, tokius kaip propileno glikolį arba 1,3-butandiolį - vieną arba derinyje su vandeniu.

Steroidą taip pat galima pilnai ar dalinai ištirpinti lipofilinėje fazėje, panaudojant paviršiaus aktyvią medžiagą tirpumo padidinimui. Injekcinės kompozicijos gali būti tepalas, riebalų vandeninės emulsijos, vandens riebalinės emulsijos ar pavilgai. Emulsiniuose tirpaluose sistema, turinti ištirpintą aktyvą komponentą, gali sudaryti tiek dispersinę, tiek vienalytę fazę. Steroidas aukščiau išvardintose kompozicijose taip pat gali egzistuoti ir kaip susmulkinta kieta medžiaga.

Suspausti steroidiniai aerozoliai skirti burnos ar nosies inhaliacijoms. Aerozolinė sistema konstruojama tokiu būdu, kad kiekviena įvedama dozė turėtų 10-1000 µg, geriausiai 20-250 µg, aktyvaus steroido. Aktyviausiems steroidams taikoma žemiausia dozių intervalo riba. Susmulkintas steroidas susideda iš dalelių, žymiai smulkesnių nei 5 µm, kurios suspenduotos mišinyje su disperguojančių medžiagų, tokių kaip sorbitano trioleatas, oleino rūgštis, lecitinas arba dioktilsulfogintaro rūgšties natrio druska, pagalba.

### Pavyzdžiai

Išradimas toliau bus iliustruotas sekančiais pavyzdžiais. Preparatyvinės chromatografijos bandymuose naudotas  $2.5 \text{ ml/cm}^2 \text{ val}^{-1}$  srauto tekėjimo greitis. Molekuliniai svoriai visuose pavyzdžiuose nustatyti naudojant elektronų smūgio masės spektrometriją, lydymosi temperatūros - Leitz Wetzlar mikroskopą. Visos HPLC (HPLC - aukšto efektyvumo skysčių chromatografija) analizės atliktos Waters Bondapak  $C_{18}$  kolonėlėje (vidinis diametras  $300 \times 3.9 \text{ mm}$ ), skysčio judėjimo greitis  $1.0 \text{ ml/min}$ , judanti fazė etanolis-vanduo, kurių santykis svyruoja tarp 50:50 ir 60:40, jeigu nenurodyta specialiai.

#### Pavyzdys 1

Šis pavyzdys aprašo (22RS)-, (22R)- ir (22S)-  $11\beta$ ,  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna- 1,4- dien- 3, 20- dion-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - acetalių gavimo būdą.

(22RS)-, (22R)- ir (22S)-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -butilidendioksi-  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ - difluor- $11\beta$ , 21-dihidroksipregna- 1,4- dien- 3, 20- diono gavimas.

**A.** Į  $1.0 \text{ g}$   $6\alpha$ ,  $9\alpha$ - difluor- $11\beta$ ,  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna - 1,4- dien- 3, 20- diono suspensiją  $500 \text{ ml}$  metileno chlorido sudedama  $0.32 \text{ ml}$  šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir  $2 \text{ ml}$  72% chloro perrūgšties. Reakcijos mišinys maišant paliekamas stovėti 24 val. kambario temperatūroje, tada plaunamas 10% vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas. Liekana ištirpinama etilo acetate ir nusodinama petrolio eteriu, gaunant  $883 \text{ mg}$  (22RS)-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -butilidendioksi-  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ - difluor- $11\beta$ , 21-dihidroksipregna- 1,4- dien- 3, 20-



diono. HPLC analize nustatytas 99% grynumas ir 22S- ir 22R- epimerų santykis 16:84. Molekulinis svoris 466 (apskaičiuotas 466.5).

(22RS) epimerinis mišinys chromatografuotas Sephadex LH-20 kolonėlėje (76x 6.3 cm), naudojant kaip eliuentą heptano-chloroformo-etanolio mišinį, 20:20:1. Frakcijos 12315- 13425 ml (A) ir 13740-15690 ml (B) surenkamos ir nugarinamos, liekanos ištirpinamos metileno chloride ir nusodinamos petrolio eteriu. Iš frakcijos A gauta 62 mg (22S)- ir iš frakcijos B - 687 mg (22R)- 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -butilidendioksi-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. (22S)- epimeras: molekulinis svoris 466 (apsk. 466.5), lyd. t. 196-200 ° C.

(22R)-epimeras: molekulinis svoris 466 (apsk. 466.5), lyd. t. 169-172 ° C.

**B.** Į 1.0 g 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono tirpalą 500 ml metileno chlorido sudedama 0.30 ml šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir 2 ml 72% chloro perrūgšties. Reakcijos mišinys maišant paliekamas stovėti 24 val. 33°C temperatūroje, ekstrahuojamas vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu, gaunant 848 mg (22RS)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butilidendioksi-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. HPLC analize nustatytas 93% grynumas ir 22S- 22R- epimerų santykis 12:88.

**B'.** Į 4.0 g 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(metiletiliden)bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono suspensiją 100 ml heptano sudedama 1.2 ml šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir 3.8 ml 72 % chloro perrūgšties. Reakcijos mišinys paliekamas 5 val. kambario temperatūroje energingai

maišant, ekstrahuojamas vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas, gaunant 4.0 g (22RS)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butilidendioksi-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. HPLC analize nustatytas 98.5 % grynumas ir 22S- ir 22R-epimerų santykis 3:97. Po dviejų perkristalinimų iš chloroformo-petrolio eterio gauta 3.1 g 22R- epimero, kuris turėjo tik 1.1 % 22S- epimero ir 1.3 % kitų priemaišų.

**C.** Analogiškai pavyzdyje aprašyti procedūrai, pakeitus 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna- 1,4- dien- 3,20-dioną 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna- 1,4- dien- 3,20-dionu, 9 $\alpha$ -fluor- ir 6 $\alpha$ -fluor -11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna- 1,4- dien- 3,20-dionais ar atitinkamais 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ - acetonidais, reaguojant jiems su acetaldehidu, propanaliu, butanaliu, izobutanaliu, pentanaliu, 3-metilbutanaliu, 2,2- dimetilpropanaliu, heksanaliu, heptanaliu, oktanaliu, nonanaliu ir dodekanaliu gauti neturintys fluoro ir fluorinti nesimetriniai (22RS)-, (22R)- ir (22S)- 11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroksipregna- 1,4- dien- 3,20-dionų 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -acetaliai.

## Pavyzdys 2

**A.** Prednacinolon 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ - acetonidas (250 mg; 0.6mmol) ištirpinamas 75 ml metileno chlorido. Pridedamas n-butanalis (130 mg; 1.8 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.025 ml). Tirpalas maišomas prie 33<sup>0</sup>C 15 val. Geltonas tirpalas plaunamas 2x20 ml 10% kalio karbonatu ir 4x10 ml vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Išėiga 257 mg (97.7%), grynumas 91,1% (HPLC). Nesureagavusį acetonidą sudaro 7,4 % priemaišų. Epimerų santykis 14.6/85.4.

**B.** Triamcinolon  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - acetonidas (0.5 g; 1.1mmol) ištirpinamas 150 ml metileno chlorido, pridedamas n-butanalis (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.22 ml). Mišinys maišomas 16 val.prie  $33^{\circ}\text{C}$ . Metileno chlorido sluoksnis nupilamas į dalinamąjį piltuvą. Reakcijos kolba kelis kartus perplaunama 15 ml 10% kalio karbonato ir metileno chloridu. Visas tirpalas plaunamas 2x15 ml 10% kalio karbonatu, 4x15 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Išiega 438 mg (84.9% ), grynumas 80.2% (HPLC). Epimerų santykis 19/81.

**C.** Flocinolon  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - acetonidas (0.5 g; 1.1 mmol) ištirpinamas 150 ml metileno chlorido, pridedamas n-butanalis (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.22 ml). Mišinys maišomas prie  $33^{\circ}\text{C}$  24 val. Metileno chlorido sluoksnis nupilamas į dalinamąjį piltuvą. Reakcijos kolba kelis kartus perplaunama atitinkamai 15 ml 10% kalio karbonato ir metileno chlorido. Tirpalas plaunamas 2x15 ml 10% kalio karbonato ir 4x15 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Išiega 513 mg (100% ), grynumas 97.4%. Epimerų santykis 8.6/91.4.

### Pavyzdys 3

Šis pavyzdys aprašo  $11\beta$ -hidroksi- $16\alpha$ , $17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)] -ir (20RS)-, (20R)- bei (20S)- $11\beta$ -hidroksi-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -alkilmetilendioksi-androsta- 1,4- dien- 3 on- $17\beta$ - karboksi ir -4-en-3-on-  $17\beta$  karboksi rūgščių gavimo būdą.

$6\alpha$ , $9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi - $16\alpha$ , $17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4- dien- 3 on- $17\beta$ - karboksi rūgštis.

**A.** Į 1,99 g flocinolon  $16\alpha,17\alpha$ -acetonido tirpalą 120 ml metanolio sudedama 40 ml 20 % vandeninio kalio karbonato. Šis tirpalas maišomas apie 20 val. kambario temperatūroje, leidžiant per jį oro srovę. Metanolis nugarinamas ir liekana užpilama 200 ml vandens. Tirpalas ekstrahuojamas metileno chloridu. Vandeninė fazė parūgštinama praskiesta druskos rūgštimi. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos. Gaunama 1.34 g  $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis(oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on- $17\beta$ - karboksi rūgštis, lyd. t.  $264-268^{\circ}\text{C}$ , molekulinis svoris 438, grynumas 94.0%. Vandeninė fazė ekstrahuojama etilo acetatu. Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį gaunama papildomai 0.26 g rūgštis, kurios grynumas 93.7%.

**B.** 15.1 g jodo perrūgštis 16.5 ml vandens sudedama į 5.0 g flocinolon  $16\alpha,17\alpha$ -acetonido tirpalą 55 ml dioksano. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val., neutralizuojamas sočiu vandeniniu kalio hidrokarbonato tirpalu ir nugarinamas. Liekana ištirpinama 200 ml metileno chlorido ir plaunama  $8 \times 100$  ml 10% vandeninio kalio karbonato tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinama konc. druskos rūgštimi ir ekstrahuojama  $6 \times 100$  ml etilo acetato. Po džiovavimo tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama 400 ml etilo acetato ir nusodinama petolio eteriu. Gaunama 3.96 g  $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta- 1,4- dien- 3 -on- $17\beta$ - karboksi rūgštis, grynumas 99.5%.

**C.** Analogiškai pavyzdyje aprašytai procedūrai, pakeitus flocinolon  $16\alpha,17\alpha$ -acetonidą  $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4- dien- 3,20 dionu,  $6\alpha$ -fluor- $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4- dien- 3,20 dionu ir triamcinolon  $16\alpha,17\alpha$ -acetonidu, gautos  $11\beta$ -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiliden) bis(oksi)]androsta- 1,4- dien -3 -on - $17\beta$ - karboksi rūgštys.

Pakeičiant  $16\alpha,17\alpha$ -acetonido grupę  $16\alpha,17\alpha$ -acetaliais reaguojant  $16\alpha$ -hidroksiprednizolonui,  $6\alpha$ -fluor- $16\alpha$ -hidroksiprednizolonui, triamcinolonui ir flocinolonui su acetaldehidu, propanaliu, butanaliu, izobutanaliu, pentanaliu, 3-metilbutanaliu, 2,2-dimetilpropanaliu, heksanaliu, heptanaliu, oktanaliu, nonanaliu ir dodekanaliu bei atitinkamais jų 21- esteriais, gautos (20RS)-, (20R)- ir (20S)- $11\beta$ -hidroksi-  $16\alpha, 17\alpha$ -alkilmetilendioksiandrosta-1,4- dien- ir 4-en- 3- on- $17\beta$ - karboksi rūgštys.

#### Pavyzdys 4

1'- Etoksikarboniloksietil  $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on- $17\beta$ - karboksilatas.

**A.**  $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4- dien- 3- on- $17\beta$ - karboksi rūgštis (600 mg) ir kalio hidrokarbonatas (684 mg) ištirpinami 45 ml dimetilformamido, pridedami 2 ml 1- brometil-etil karbonato ir reakcijos mišinys paliekamas maišant kambario temperatūroje per naktį. Užpilama 200 ml vandens ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Sujungti ekstraktai plaunami 5 % vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu ir vandeniu. Liekana gryninama chromatografuojant Sephadex LH-20 kolonėlėje (72x6.3 cm), kaip judančią fazę naudojant chloroformą. Frakcija 1515-2250 ml surenkama ir nugarinama, gaunant 480 mg 1'- etoksikarboniloksietil  $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta$ -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on- $17\beta$ - karboksilato. HPLC nustatytas grynumas 98.1%, epimerų santykis 48/52. Lyd. t.:  $218-227^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.2^{\circ}$  ( $c = 0.214$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Molekulinis svoris 554.

1'- etoksikarboniloksietil 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilatas (480 mg) buvo chromatografuojamas Sephadex LH-20 kolonėlėje (76x6.3 cm), naudojant heptano-chloroformo-etanolio mišinį, 20:20:1. Frakcija 2325-2715 ml surenkama, nugarinama, liekana ištirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu, gaunant 200 mg junginio (A), kurio grynumas 97.3% (HPLC analizė). Lyd. t. 246-250 °C,  $[\alpha]^{25}_D = +100.5^\circ$  (c = 0.214, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Molekulinis svoris 554.

Iš frakcijos 4140-5100 ml gauta 250 mg junginio (B), kurio grynumas 99.0%. Lyd. t. 250-255 °C,  $[\alpha]^{25}_D = +28.5^\circ$  (c = 0.246, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Molekulinis svoris 554. Esterinės grupės metininis signalas junginyje B 0.13 m.d. pasislinkęs į silpnescio lauko pusę, palyginus su junginiu A, kai visas likęs spektras beveik identiškas. Masės spektrai A ir B junginiui yra identiški, išskyrus masės pikų intensyvumus. Šie spektroskopiniai skirtumai ir panašumai rodo, kad A ir B yra epimerai, susidarantys dėl chiralinio centro esterinėje grupėje.

**B.** 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)] androsta-1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgštis (200 mg) ir 1,5-diazabiciklo [5.4.0]undecenas-5 (140 mg) ištirpinami 25 ml dimetilformamido, tada sudedamas 1- chloretil-etilkarbonatas (100 mg), kalio hidrokarbonatas (70 mg) ir 18- kraun-6-eteris. Reakcijos mišinys maišomas prie 80°C 3 val., atšaldomas, užpilamas 150 ml vandens, ekstrahuojamas metileno chloridu, džiovinamas ir nugarinamas. Gautas produktas valomas taip pat, kaip ir metode A, gaunant 207 mg 1'- etoksikarboniloksietil- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3-

on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas (HPLC) 98.4%, epimerų A/B santykis 54/46.

**C.** 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgštis (200 mg) ir 1,5- diazabiciklo [5.4.0] undecenas-5 (140 mg) suspenduojami 25 ml benzeno ir mišinys pašildomas iki užvirimo. Sudedamas 1- brometiletilkarbonato (175 mg) tirpalas 5 ml benzeno ir virinama 2.5 val. Atšaldžius pridedama 50 ml metileno chlorido ir tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Gautas produktas valomas analogiškai metodui A. Gauta 207 mg 1'- etoksikarboniloksietil 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas 96.4%, epimerų A/B santykis 44/56.

**D.** Į 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgšties (100 mg) tirpalą 25 ml acetono sudedama 175 mg  $\alpha$ -bromdietilkarbonato ir 45 mg bevandenio kalio karbonato. Mišinys virinamas 6 val. Atšaldytas reakcijos mišinys išpilamas į 150 ml vandens ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas. Gauta 65 mg kieto 1'- etoksikarboniloksietil 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas 97.6%, epimerų A/B santykis 49/51.

**E.** 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3-on-17 $\beta$ -karboksi rūgšties (500 mg) ir tetrabutilamonio hidrosulfatas (577 mg) sudedami į 3 ml 1 M natrio hidroksido. Pridedamas 435 mg 1-brometil-etilkarbonato tirpalas 50 ml metileno chlorido ir maišant mišinys virinamas per naktį. Atskiriami 2 sluoksniai. Organinis

sluoksnis plaunamas 2x10 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai Sephadex LH-20 kolonėlėje (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas. Frakcija 1545-1950 ml surenkama ir nugarinama, liekana nusodinama petrolio eteriu iš metileno chlorido. Gauta 341 mg 1'-etoksikarboniloksietil- 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas 99.2%, epimerų A/B santykis 56/44.

**F.** 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -Difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)] androsta-1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgštis (200 mg) ir trikaprilmetilamonio chloridas (200 mg) sudedami į 5 ml sotaus vandeninio natrio hidrokarbonato tirpalą. Pridedamas 100 mg 1-brometilkarbonato tirpalas 10 ml metileno chlorido ir mišinys maišomas prie 45°C 20 val., praskiedžiamas 10 ml metileno chlorido. Analogiškai metodui E gauta 254 mg 1'-etoksikarbonil-oksietil 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas 97.4%, epimerų A/B santykis 60/40.

**G.** 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)] androsta-1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgštis (200 mg), 1-brometil-etilkarbonatas (135 mg) ir trietilaminas (275 mg) ištirpinami 20 ml dimetilformamido. Mišinys maišomas 80°C temperatūroje 3 val., praskiedžiamas 200 ml metileno chlorido, plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Produktas valomas analogiškai metodui A. Gauta 69 mg 1'-etoksi-karboniloksietil 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilato. Grynumas 97.8%, epimerų A/B santykis 48/52.



Pavyzdys 5

1'-Acetoksietil-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksilatas.

6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hdroksi -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 $\beta$ - karboksi rūgštis (500 mg) ir kalio hidrokarbonatas (575 mg) ištirpinami 40 ml dimetilformamido, pridedama 1 ml 1-chloretilacetato ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 40 val. Reakcijos mišinys išpilamas į 50 ml vandens ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktas plaunamas vandeniniu natrio hidrokarbonatu ir vandeniui, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama Sephadex LH-20 kolonėlėje (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas. Frakcijos 1755-2025 ir 2026-2325 ml surenkamos ir nugarinamos.

Kietas produktas, gautas iš frakcijos 1755-2025 ml toliau gryninamas chromatografuojant Sephadex LH-20 kolonėlėje (76x6.3 cm), naudojant kaip judrią fazę heptano-chloroformo-etanolio (20:20:1) mišinį. Frakcija 2505-2880 ml surenkama ir nugarinama. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu. Gauta 167 mg kieto produkto (A). Grynumas 99.1%. Lyd. t. 238-259°C.  $[\alpha]_D^{25} = +94^{\circ}$  (c = 0.192, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Molekulinis svoris 254.

Kietas produktas iš frakcijos 2026-2325 ml toliau gryninamas chromatografuojant aukščiau aprašytu būdu. Frakcija 5100-5670 ml surenkama ir nugarinama. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu. Gauta 165 mg kieto produkto (B). Grynumas

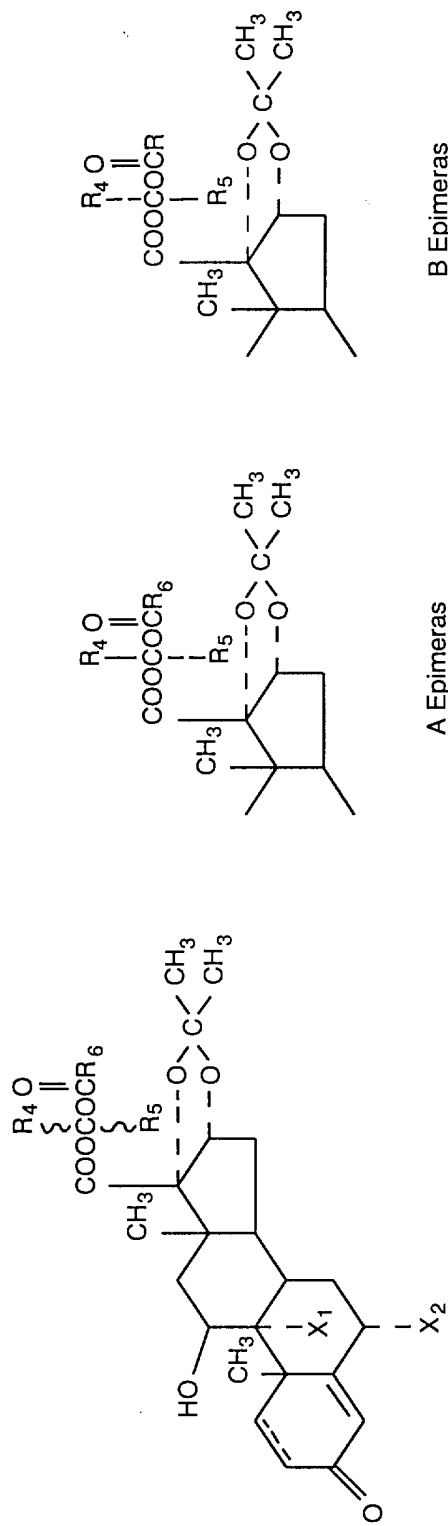
99.4%. Lyd. t. 261-265°C.  $[\alpha]_D^{25} = +34^{\circ}$  (c=0.262, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Molekulinis svoris 524.

A ir B junginių <sup>1</sup>H-BMR spektrai beveik identiški, išskyrus esterinės grupės metininio protono kvartetą, kuris junginyje B per 0.16 m.d. pasislinkęs į silpnąjo lauko pusę, palyginus su junginiu A. Masės spektruose junginių A ir B fragmentacijos keliai identiški, išskyrus masės pikų intensyvumus. Spektroskopiniai junginių A ir B parametrai rodo, kad jie yra epimerai, susidarantys dėl chiralinio centro esterinėje grupėje.

Pavyzdys 6-88. Junginiai, pateikti lentelėse 1-3, gauti, išskirti ir išgryninti būdais, aprašytais pavyzdžiuose 4 ir 5.

1 Lentelė



B Epimeras

A Epimeras

| Pvz. | $X_1$ | $X_2$ | $R_4$        | $R_5$ | $R_6/YR_6$  | Epimeras | Lyd.t. °C | $[\alpha]^{25}_D$<br>(c=0.2<br>$CH_2Cl_2$ ) | Mol. svoris |       | Sulaikymo tūris (ml)      |
|------|-------|-------|--------------|-------|-------------|----------|-----------|---------------------------------------------|-------------|-------|---------------------------|
| Nr.  |       |       |              |       |             |          |           |                                             | apsk.       | nust. |                           |
| 6    | H     | H     | fenyl        | H     | $CH_3$      | A        | 242 (sk.) | +79°                                        | 550.7       | 550   | 1665 - 1890 <sup>1)</sup> |
| 7    | H     | H     | fenyl        | H     | $CH_3$      | B        | 221 (sk.) | +89°                                        | 550.7       | 550   | 1891 - 2175 <sup>1)</sup> |
| 8    | F     | H     | $CH(CH_3)_2$ | H     | $CH_3$      | A        | -         | +102°                                       | 534.6       | 534   | 2325 - 2580 <sup>1)</sup> |
| 9    | F     | H     | $CH(CH_3)_2$ | H     | $CH_3$      | B        | -         | +40°                                        | 534.6       | 534   | 3165 - 3555 <sup>1)</sup> |
| 10   | F     | H     | fenyl        | H     | $CH_3$      | A        | 249 (sk.) | +73°                                        | 568.6       | 568   | 2040 - 2355 <sup>1)</sup> |
| 11   | F     | H     | fenyl        | H     | $CH_3$      | B        | 238 (sk.) | +75°                                        | 568.6       | 568   | 2895 - 3285 <sup>1)</sup> |
| 12   | F     | F     | $CH_3$       | H     | $C(CH_3)_3$ | A        | 262 - 70  | +87°                                        | 566.6       | 566   | 2190 - 2505 <sup>1)</sup> |
| 13   | F     | F     | $CH_3$       | H     | $C(CH_3)_3$ | B        | 268 - 77  | +50°                                        | 566.6       | 566   | 3525 - 3990 <sup>1)</sup> |

1 Lentelė (tesinys)

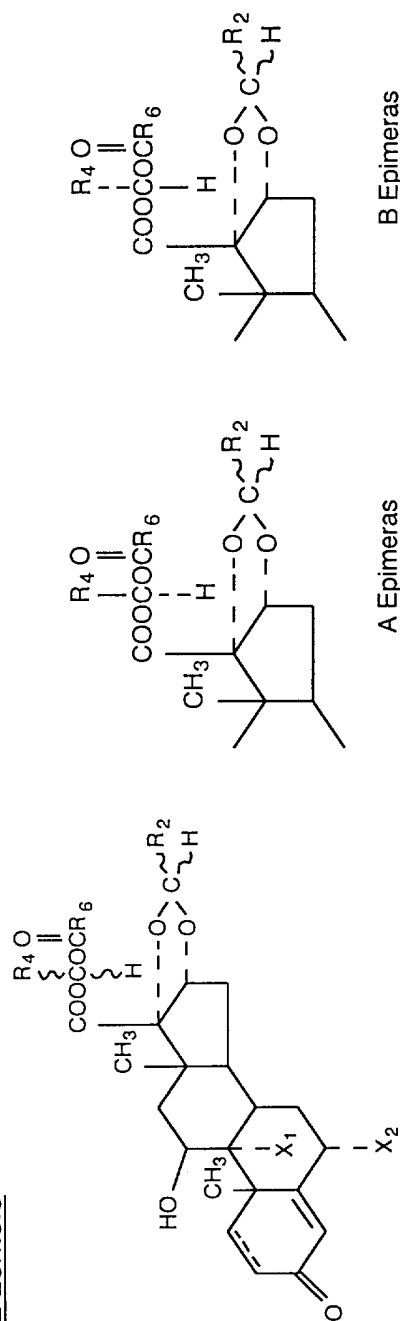
| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub>  | R <sub>6</sub> /YR <sub>6</sub>                                    | Epimeras | Lyd.t<br>°C | [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris |       | Sulaikymo tūris (ml)    |
|-------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|----------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|-------------------------|
|             |                |                |                 |                 |                                                                    |          |             |                                                                               | apsk.       | nust. |                         |
| 14          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | fenyl                                                              | A        | 224-30      | +96°                                                                          | 586.6       | 586   | 2325-2625 <sup>1)</sup> |
| 15          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | fenyl                                                              | B        | 259-67      | +48°                                                                          | 586.6       | 586   | 4350-4875 <sup>1)</sup> |
| 16          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                    | -        | 130-42      | +61°                                                                          | 538.6       | 583   | 1965-2220 <sup>1)</sup> |
| 17          | F              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  | A        | 184-87      | +98°                                                                          | 564.7       | 564   | 235-280 <sup>3)</sup>   |
| 18          | F              | H              | CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  | B        | >300        | +30°                                                                          | 564.7       | 564   | 525-630 <sup>2)</sup>   |
| 19          | H              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | A        | 250-53      | +109°                                                                         | 550.6       | 550   | 1530-1770 <sup>1)</sup> |
| 20          | H              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | B        | 230-35      | +58°                                                                          | 550.6       | 550   | 2295-2850 <sup>1)</sup> |
| 21          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>                                                   | A        | 235-42      | +102°                                                                         | 540.6       | 540   | 590-690 <sup>2)</sup>   |
| 22          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>                                                   | B        | 225-33      | +31°                                                                          | 540.6       | 540   | 395-430 <sup>3)</sup>   |
| 23          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | A        | 224-31      | +106°                                                                         | 568.6       | 568   | 410-495 <sup>2)</sup>   |
| 24          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | B        | 227-30      | +28°                                                                          | 568.6       | 568   | 690-900 <sup>2)</sup>   |
| 25          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | A+B      | 205-28      | +59°                                                                          | 568.6       | 568   | 1365-1560 <sup>5)</sup> |
| 26          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | A        | 210-25      | +95°                                                                          | 568.6       | 568   | 400-475 <sup>2)</sup>   |
| 27          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | B        | 242-47      | +31°                                                                          | 568.6       | 568   | 625-780 <sup>2)</sup>   |
| 28          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | A        | 226-28      | +95°                                                                          | 596.7       | 596   | 1785-2085 <sup>1)</sup> |
| 29          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | B        | 183-97      | +30°                                                                          | 596.7       | 596   | 3150-3600 <sup>1)</sup> |
| 30          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | A        | 217-21      | +89°                                                                          | 610.7       | 610   | 1725-1980 <sup>1)</sup> |
| 31          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | B        | 207-10      | +30°                                                                          | 610.7       | 610   | 3120-3480 <sup>1)</sup> |

## 1 Lentelė (tesinys)

| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub>  | R <sub>6</sub> /R <sub>6</sub>                    | Epimeras | Lyd. t °C | [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris |       | Sulaikymo tūris (ml)    |
|-------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|-------------------------|
|             |                |                |                 |                 |                                                   |          |           |                                                                               | apsk.       | nust. |                         |
| 32          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | A+B      | 170-78    | +65°                                                                          | 582.6       | 582   | 1290-1920 <sup>5)</sup> |
| 33          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | A        | 177-79    | +100°                                                                         | 582.6       | 582   | 255-310 <sup>3)</sup>   |
| 34          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | B        | 190-92    | +27°                                                                          | 582.6       | 582   | 650-800 <sup>2)</sup>   |
| 35          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | A+B      | 208-36    | +60°                                                                          | 596.7       | 596   | 1605-1995 <sup>1)</sup> |
| 36          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | A        | 248-56    | +98°                                                                          | 596.7       | 596   | 1845-2130 <sup>1)</sup> |
| 37          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | B        | 226-28    | +28°                                                                          | 596.7       | 596   | 3270-3750 <sup>1)</sup> |
| 38          | F              | F              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -        | -         | -                                                                             | 568.6       | 568   | 405-460 <sup>2)</sup>   |

- 1) Sephadex LH-20 kolonėlė (76x6.3 cm), eliuentas - chloroformas- heptanas- etanolis (20 : 20 : 1).
- 2) Sephadex LH-20 kolonėlė (87.5x2.5 cm), eliuentas - chloroformas- heptanas- etanolis (20 : 20 : 1).
- 3) Sephadex LH-20 kolonėlė (85x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.
- 4) Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.
- 5) Sephadex LH-20 kolonėlė (71.5x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.

## 2 Lentelė

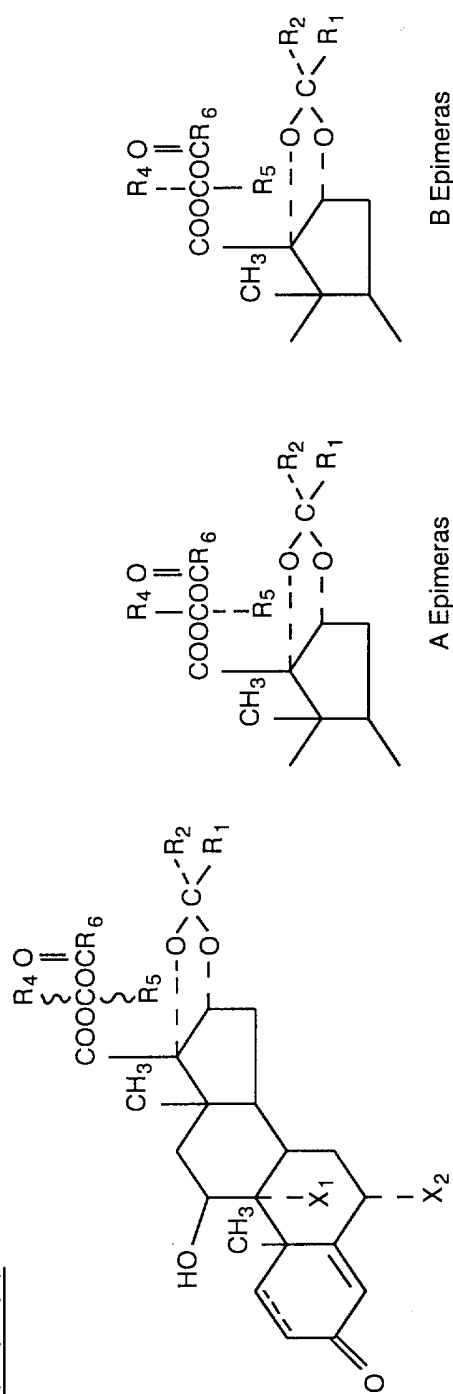


| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>2</sub>                                  | R <sub>4</sub>  | R <sub>6</sub> /YR <sub>6</sub>                  | Epimeras | Lyd.t °C | [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris |       | Sulaikymo tūris<br>(ml) |
|-------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|-------------------------|
|             |                |                |                                                 |                 |                                                  |          |          |                                                                               | apsk.       | nust. |                         |
| 39          | H              | H              | CH <sub>3</sub>                                 | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -        | 189-92   | +78°                                                                          | 502.6       | 502   | 1290-1665 <sup>1)</sup> |
| 40          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                                  | -        | 63-70    | +79°                                                                          | 488.6       | 488   | 1110-1260 <sup>1)</sup> |
| 41          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -        | 192-96   | +74°                                                                          | 530.7       | 530   | 1245-1440 <sup>1)</sup> |
| 42          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -        | 254-58   | +64°                                                                          | 548.7       | 548   | 1485-1800 <sup>1)</sup> |
| 43          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | -        | 40-46    | +70°                                                                          | 546.7       | 546   | 1200-1395 <sup>1)</sup> |
| 44          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | -        | 155-58   | +67°                                                                          | 546.7       | 546   | 320-400 <sup>2)</sup>   |
| 45          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | A+B      | 163-75   | +63°                                                                          | 532.6       | 532   | 225-285 <sup>2)</sup>   |
| 46          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | A+B      | 138-60   | -                                                                             | 550.6       | 550   | 1410-1545 <sup>1)</sup> |
| 47          | F              | F              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | A+B      | 160-87   | -                                                                             | 568.6       | 568   | 1620-2175 <sup>1)</sup> |

1) Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.

2) Sephadex LH-20 kolonėlė (83x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.

### 3 Lentelė



29

LT 3811 B

| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub>                                  | R <sub>4</sub>                    | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> /R <sub>6</sub>   | Epimeras | Lydt. °C | [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris<br>apsk. nust. | Sulaikymo<br>tūris (ml) |
|-------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 48          | H              | H              | CH <sub>3</sub>                                 | H                                               | H                                 | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | -        | 192-97   | +67°                                                                          | 502.6                      | 1650-1995 <sup>1)</sup> |
| 49          | H              | H              | H                                               | CH <sub>3</sub>                                 | H                                 | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | -        | 196-200  | +87°                                                                          | 502.6                      | 1305-1560 <sup>3)</sup> |
| 50          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | H                                 | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | -        | 261-67   | +69°                                                                          | 548.7                      | 1950-2100 <sup>1)</sup> |
| 51          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                 | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | -        | 255-59   | +63°                                                                          | 548.7                      | 2145-2370 <sup>1)</sup> |
| 52          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub>                   | H              | CH <sub>3</sub>                  | A        | 226-31   | +101°                                                                         | 520.6                      | 1905-2175 <sup>1)</sup> |
| 53          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub>                   | H              | CH <sub>3</sub>                  | B        | 232-38   | +35°                                                                          | 520.6                      | 3300-3720 <sup>1)</sup> |
| 54          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | H              | CH <sub>3</sub>                  | A        | 176-88   | +104°                                                                         | 520.6                      | 430-490 <sup>2)</sup>   |
| 55          | F              | HH             | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | H              | CH <sub>3</sub>                  | B        | 214-19   | +46°                                                                          | 520.6                      | 630-715 <sup>2)</sup>   |
| 56          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                  | A        | 133-35   | +110°                                                                         | 548.7                      | 2100-2400 <sup>1)</sup> |
| 57          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                  | B        | 210-12   | +44°                                                                          | 548.7                      | 2850-3225 <sup>1)</sup> |

3 Lentelė (tesinys)

| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub>                                  | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> /YR <sub>6</sub>    | Epime-<br>ras | Lyd.t °C | [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris<br>apsk. nust. | Sulaikymo<br>tūris (ml) |
|-------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|---------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 58          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | fenyl           | H              | CH <sub>3</sub>                    | A             | 235-40   | +75°                                                                          | 582.7                      | 2100-2400 <sup>1)</sup> |
| 59          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | fenyl           | H              | CH <sub>3</sub>                    | B             | 157-82   | +75°                                                                          | 582.7                      | 2760-3075 <sup>1)</sup> |
| 60          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | H               | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -             | 140-42   | +77°                                                                          | 546.7                      | 1500-1665 <sup>1)</sup> |
| 61          | H              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -             | 160-65   | +69°                                                                          | 546.7                      | 1620-1785 <sup>1)</sup> |
| 62          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | H               | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -             | 171-73   | +66°                                                                          | 564.7                      | 250-295 <sup>4)</sup>   |
| 63          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -             | 161-64   | +72°                                                                          | 564.7                      | 245-290 <sup>4)</sup>   |
| 64          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | -             | 203-11   | +99°                                                                          | 554.6                      | 325-370 <sup>4)</sup>   |
| 65          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | -             | 196-209  | +70°                                                                          | 568.6                      | 2235-2550 <sup>1)</sup> |
| 66          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A+B           | 138-52   | +102°                                                                         | 532.6                      | 300-370 <sup>2)</sup>   |
| 67          | H              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A+B           | 158-91   | +33°                                                                          | 532.6                      | 400-460 <sup>2)</sup>   |
| 68          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A             | 196-98   | +110°                                                                         | 550.7                      | 405-475 <sup>2)</sup>   |
| 69          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | B             | 212-14   | +36°                                                                          | 550.7                      | 585-670 <sup>2)</sup>   |
| 70          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub> | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | A             | 154-57   | +92°                                                                          | 578.7                      | 345-400 <sup>2)</sup>   |
| 71          | F              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub> | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | B             | 161-68   | +27°                                                                          | 578.7                      | 485-565 <sup>2)</sup>   |
| 72          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | A             | 221-24   | +107°                                                                         | 564.7                      | 355-425 <sup>2)</sup>   |
| 73          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | B             | 212-15   | +39°                                                                          | 564.7                      | 535-635 <sup>2)</sup>   |
| 74          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | A             | 168-71   | +103°                                                                         | 578.7                      | 485-570 <sup>2)</sup>   |
| 75          | F              | H              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | B             | 174-79   | +31°                                                                          | 578.7                      | 255-310 <sup>5)</sup>   |



### 3 Lentelė (tęsinys)

| Pvz.<br>Nr. | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub>                                  | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub>  | R <sub>6</sub> /R <sub>6</sub>     | Epimeras | Lyd.t<br>°C | [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub><br>(c=0.2<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | Mol. svoris<br>-----<br>apsk. nust. | Sulaikymo<br>tūris (ml) |
|-------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|----------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 76          | F              | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | H                                               | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A        | 220-22      | +95°                                                                          | 564.7                               | 380-430 <sup>2)</sup>   |
| 77          | F              | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | H                                               | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | B        | 227-37      | +18°                                                                          | 564.7                               | 540-630 <sup>2)</sup>   |
| 78          | F              | H              | H                                               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A        | 229-32      | +115°                                                                         | 564.7                               | 385-455 <sup>2)</sup>   |
| 79          | F              | H              | H                                               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | B        | 246-51      | +34°                                                                          | 564.7                               | 565-695 <sup>2)</sup>   |
| 80          | F              | F              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A        | 167-70      | +95°                                                                          | 568.6                               | 300-330 <sup>5)</sup>   |
| 81          | F              | F              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                               | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | B        | 188-90      | +26°                                                                          | 568.6                               | 365-395 <sup>5)</sup>   |
| 82          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A+B      | 178-96      | +68°                                                                          | 568.6                               | 3720-4155 <sup>1)</sup> |
| 83          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | A        | 217-21      | +105°                                                                         | 568.6                               | 290-340 <sup>5)</sup>   |
| 84          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | B        | 211-15      | +32°                                                                          | 568.6                               | 341-395 <sup>5)</sup>   |
| 85          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | A+B      | 198-210     | +67°                                                                          | 582.6                               | 2190-3900 <sup>1)</sup> |
| 86          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | A        | 232-37      | +96°                                                                          | 582.6                               | 2190-2355 <sup>1)</sup> |
| 87          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | B        | 225-32      | +37°                                                                          | 582.6                               | 3630-3900 <sup>1)</sup> |
| 88          | F              | F              | H                                               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | -        | -           | -                                                                             | 582.6                               | 385-440 <sup>2)</sup>   |

- 1) Sephadex LH-20 kolonėlė (76x6.3 cm), eliuentas - chloroformas- heptanas- etanolis (20 : 20 : 1).
- 2) Sephadex LH-20 kolonėlė (87.5x2.5 cm), eliuentas - chloroformas- heptano- etanolis (20 : 20 : 1).
- 3) Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.
- 4) Sephadex LH-20 kolonėlė (80x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.
- 5) Sephadex LH-20 kolonėlė (81.5x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.

Pavyzdys 89. Farmaciniai preparatai

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja vaisto formas, naudojamas įvairiems vietinės terapijos būdams. Aktyvaus steroido kiekis įvedamiems per odą preparatams įprastai sudaro 0.001-0.2% (pagal svorį), geriausiai 0.01-0.1% (pagal svorį).

Vaisto forma 1. Tepalas

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Steroidas, susmulkintas   | 0.025 g   |
| Skystas parafinas         | 10.0 g    |
| Baltas minkštas parafinas | iki 100 g |

Vaisto forma 2. Tepalas

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Steroidas                     | 0.025 g     |
| Propilenglikolis              | 5.0 g       |
| Sorbitano pusantrinis oleatas | 5.0 g       |
| Skystas parafinas             | 10.0 g      |
| Baltas minkštas parafinas     | iki 100.0 g |

Vaisto forma 3. Riebalų vandeninė emulsija

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Steroidas               | 0.025 g     |
| Cetilo alkoholis        | 5.0 g       |
| Glicerino monostearatas | 5.0 g       |
| Skystas parafinas       | 10.0 g      |
| Cetomakrogolis 1000     | 2.0 g       |
| Citrinos rūgštis        | 0.1 g       |
| Natrio citratas         | 0.2 g       |
| Propilenglikolis        | 35.0 g      |
| Vanduo                  | iki 100.0 g |

Vaisto forma 4. Riebalų vandeninė emulsija

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Steroidas, susmulkintas   | 0.025 g   |
| Baltas minkštas parafinas | 15.0 g    |
| Skystas parafinas         | 5.0 g     |
| Cetilo alkoholis          | 5.0 g     |
| Sorbimakrogolio stearatas | 2.0 g     |
| Sorbitano monostearatas   | 0.5 g     |
| Citrinos rūgštis          | 0.1 g     |
| Natrio citratas           | 0.2 g     |
| Vanduo                    | iki 100 g |

Vaisto forma 5. Vandens riebalinė emulsija

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| Steroidas                 | 0.025 g |
| Baltas minkštas parafinas | 35.0 g  |
| Skystas parafinas         | 5.0 g   |
| Sorbitano seskvioleatas   | 5.0 g   |
| Sorbininė rūgštis         | 0.2 g   |
| Citrinos rūgštis          | 0.1 g   |
| Natrio citratas           | 0.2 g   |

Vaisto forma 6. Losjonas

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Steroidas              | 0.25 g    |
| Izopropanolis          | 0.5 ml    |
| Karboksivinilpolimeras | 3 mg      |
| NaOH                   | g.s.      |
| Vanduo                 | iki 1.0 g |

Vaisto forma 7. Suspensija injekcijoms

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| Steroidas, susmulkintas                   | 0.05-10 mg |
| Natrio-karboksimetilceliuliozė            | 7 mg       |
| NaCl                                      | 7 mg       |
| Polioksietilen (20) sorbitano monooleatas | 0.5 mg     |
| Fenilkarbinolis                           | 8 mg       |
| Vanduo, sterilus                          | iki 1.0 ml |

Vaisto forma 8. Aerosolis burnos ir nosies inhaliacijoms

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| Steroidas, susmulkintas  | 0.1 % sv./sv.  |
| Sorbitano trioleatas     | 0.7 % sv./sv.  |
| Trichlorfluormetanas     | 24.8 % sv./sv. |
| Dichlortetrafluormetanas | 24.8 % sv./sv. |
| Dichlordifluormetanas    | 49.6 % sv./sv. |

Vaisto forma 9. Tirpalas purškimui

|                  |            |
|------------------|------------|
| Steroidas        | 7.0 mg     |
| Propilenglikolis | 5.0 g      |
| Vanduo           | iki 10.0 g |

Vaisto forma 10. Milteliai inhaliacijoms

Želatinos kapsulė užpildoma mišiniu iš:

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Steroidas, susmulkintas | 0.1 mg |
| Laktozė                 | 20 mg  |

Milteliai inhaliuojami, naudojant specialų prietaisą.

## Farmakologija

### Naujų androstan-17 $\beta$ -karboksi rūgšties esterių afiniškumas gliukokortikoidų receptoriui

Visi išradime aprašyti steroidai yra fiziologiškai aktyvūs junginiai. Naujų androstan-17 $\beta$ -karboksi rūgšties esterių susirišimas (afiniškumas) su gliukokortikoidų receptoriumi buvo panaudotas kaip modelis šių junginių potencialiam priešuždegiminiam aktyvumui įvertinti. Jų afiniškumas receptoriui buvo palygintas su budenozidu ([22R,S]- 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butilidendioksi-11 $\beta$ , 21- dihidroksipregna-1,4- dien- 3,20-dionu) - labai efektyviu gliukokortikoidu, pasižyminčiu geru santykiu tarp vietinio ir sisteminio poveikio (Thalen and Brattsand, *Arzneim.-Forsch.*, 29, 1687-90 (1979)).

Tyrimams buvo panaudoti vieno-dviejų mėnesių amžiaus Sprague-Dawley žiurkių patinėliai. Timusas išimamas ir laikomas atšaldytame fiziologiniame skiedinyje. Audinys homogenizuojamas Potter Elvehjem homogenizatoriuje, 10 ml buferio, turinčio 20 mM Tris, pH=7.4, 10 % (svoris/tūris) glicerolio, 1 mM EDTA, 20 mM natrio molibdato, 10 mM merkaptotetanolio. Homogenatas centrifuguojamas 15 min prie 20.000 x g. Supernatanto 20.000 x g porcijos (230  $\mu$ l) inkubuojamos 0 $^{\circ}$  temperatūroje 24 val. su 100  $\mu$ l fenilmetilsulfonilfluorido (esterazės inhibitorius, galutinė konc. 0.5 mM), 20  $\mu$ l nežymėto konkurento ir 50  $\mu$ l  $^3$ H- žymėto deksametazono (galutinė konc. 3 mM). Surištas ir laisvas steroidas atskiriami, inkubuojant mišinį su 60  $\mu$ l 2.5% (svoris/tūris) medžio anglies ir 0.25% (svoris/tūris) dekstrano T70 suspensija 20 mM Tris, pH 7.4, 1 mM EDTA ir 20mM NaMoO $_4$  10 min 0 $^{\circ}$  C temperatūroje. Po 10 min.

centrifugavimo prie 500 x g 230  $\mu$ l supernatanto buvo tiriama 10 ml Insta-Gelio, naudojant Packard scintiliacinį spektrometrą. Supernatantai buvo inkubuojami su: a) [ $^3$ H] deksametazonu, b) [ $^3$ H] deksametazonu ir 1000-kartiniu nežymėto deksametazono pertekliumi ir c) [ $^3$ H] deksametazonu ir 0.03-300-kartiniu konkurento "pertekliumi". Nespecifinis surišimas buvo nustatytas, pridedant 1000-kartinį nežymėto deksametazono perteklių prie [ $^3$ H]- žymėto deksametazono.

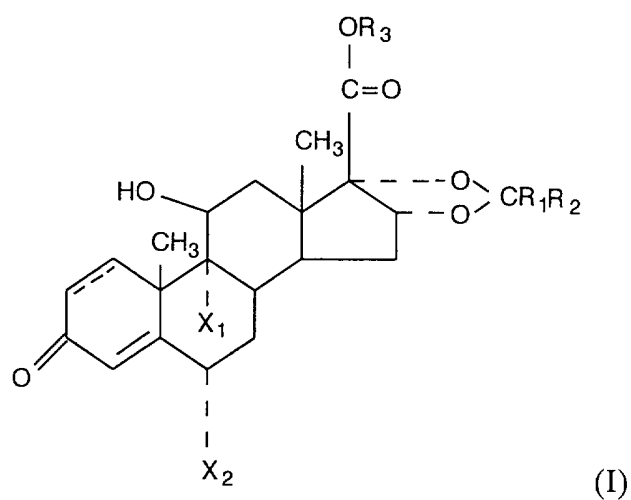
Radioaktyvumas, susirišęs su receptoriais dalyvaujant konkurentui, padalintas iš radioaktyvumo, susirišusio su receptoriais nesant konkurento, ir padaugintas iš 100 rodo žymėto deksametazono specifinio susirišimo procentą. Kiekvienai konkurento koncentracijai būdingas specifiškai surištas radioaktyvumas atžymimas grafiškai priklausomai nuo logaritminės konkurento koncentracijos. Gautos kreivės lyginamos 50% specifinio surišimo lygyje su budenozidu, kurio santykinis afiniškumas susirišimui (SAS) laikomas lygus 1.

4 Lentelė. Kai kurių ištirtų junginių santykinis afiniškumas susirišimui su gliukokortikoidų receptoriu (SAS)

| Junginys, atitinkantis pavyzdžio Nr. | SAS  |
|--------------------------------------|------|
| Budenozidas                          | 1    |
| 4 epimeras B                         | 0.30 |
| 5 epimeras B                         | 0.17 |
| 27                                   | 0.50 |
| 38                                   | 0.04 |
| 55                                   | 0.20 |
| 64                                   | 0.05 |
| 67                                   | 0.04 |
| 69                                   | 0.44 |
| 84                                   | 1.03 |
| 87                                   | 0.63 |

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė



kurioje:

1, 2 - padėtyse yra soti arba dviguba jungtis,

$X_1$  -vandenilis, fluoras, chloras ar bromas,

$X_2$  -vandenilis, fluoras, chloras ar bromas,

$R_1$  - vandenilis arba tiesi, arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-4 anglies atomus,

$R_2$  - vandenilis arba tiesi ar šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų,

$R_3$  -



Y - O arba S,

$R_4$  - vandenilis, tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, arba fenilas,



$R_5$  -vandenilis arba metilas,

$R_6$  - vandenilis, tiesi arba šakota soti arba nesoti angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, bent vienu halogeno atomu pakeista alkilo grupė, heterociklinė sistema, turinti 3-10 atomų žiede,  $-(CH_2)_m-$   
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$  ( $m=0, 1, 2$ ;  $n=2, 3, 4, 5, 6$ ), fenilo arba benzilo grupės, laisvos arba pakeistos viena arba daugiau alkilo, nitro, karboksilo, alkoksilo, halogeno, ciano, karbalkoksilo ar trifluormetilo grupėmis), su sąlyga, kad kai  $R_2$  yra vandenilis,  $R_1$  yra metilas, arba jo stereoizomeras.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:

1'-Etoksikarboniloksietil  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ -difluor- $11\beta$  -  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - [(1-metiletiliden) bis (oksi)]androsta-1,4 -dien -3 -on-  $17\beta$  -karboksilatas,

1'-izopropoksikarboniloksietil  $9\alpha$ -fluor- $11\beta$  -hidroksi-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - [(1-metiliden)bis (oksi)]androsta-1,4 -dien -3 -on-  $17\beta$  -karboksilatas,

1'-propoksikarboniloksietil  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ -difluor- $11\beta$  -hidroksi-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - [(1-metiliden)bis (oksi)]androsta-1,4 -dien -3 -on-  $17\beta$  -karboksilatas,

1'-izopropoksikarboniloksietil  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ -difluor- $11\beta$  -hidroksi-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - [(1-metiliden)bis (oksi)]androsta-1,4 -dien -3 -on-  $17\beta$  -karboksilatas,

1'-acetoksietil (20R)-  $9\alpha$ -fluor- $11\beta$  -hidroksi-  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ - propilmetilen-dioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on-  $17\beta$  -karboksilatas,

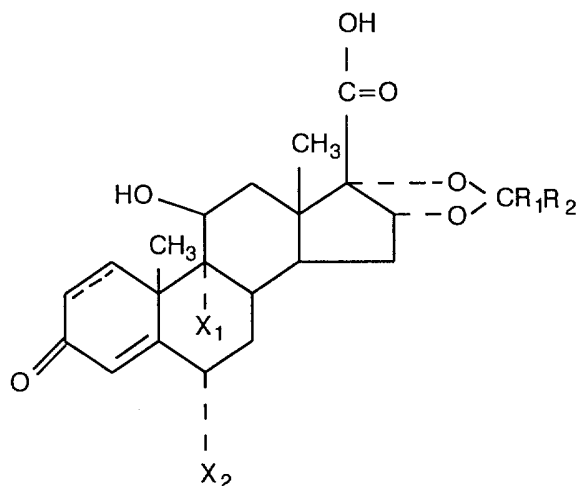
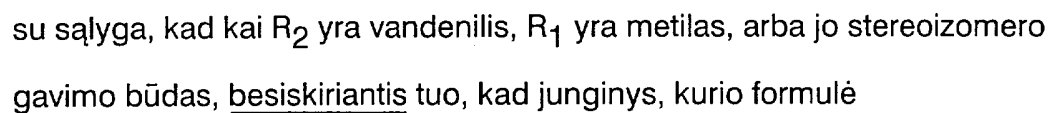
1'-etoksikarboniloksietil (20R)- 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$  -hidroksi- 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -propilmetilendioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 $\beta$  -karboksilatas.

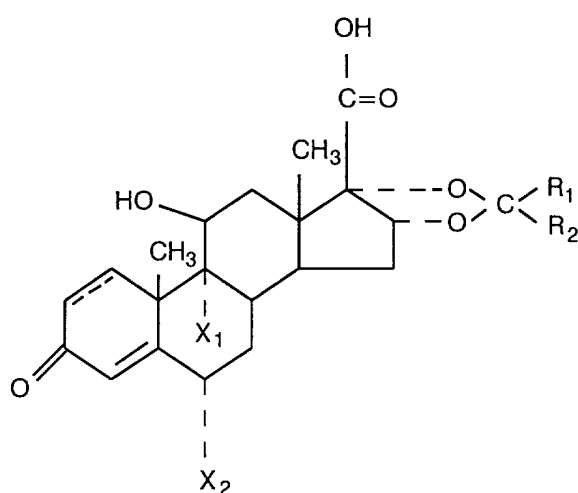
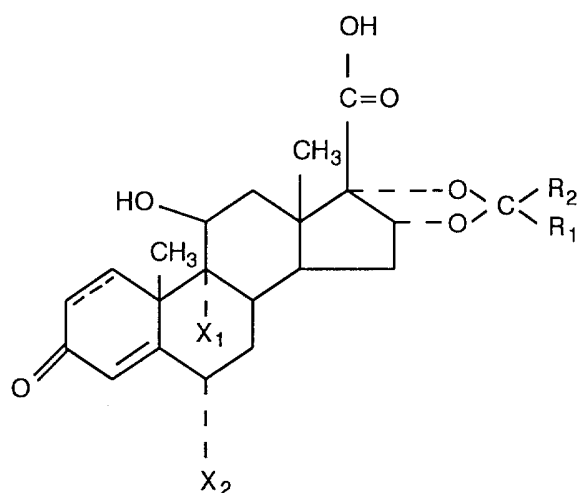
The chemical structure shows a steroid nucleus with the following features:

- A ketone group (=O) at the 3-position.
- A double bond between C4 and C5.
- A methyl group (CH<sub>3</sub>) at the 10-position.
- A hydroxyl group (HO) at the 14-position.
- A methyl group (CH<sub>3</sub>) at the 13-position.
- A substituent X<sub>1</sub> at the 12-position.
- A substituent X<sub>2</sub> at the 17-position.
- A side chain at the 13-position consisting of a carbonyl group (C=O) bonded to an OR<sub>3</sub> group, and an ether linkage (-O-) to a CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> group.

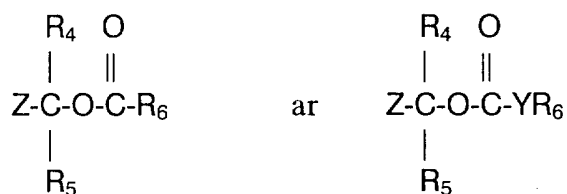
(I)

R<sub>2</sub> - vandenilis arba tiesi, ar šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų,





arba jo druskos reaguoja su junginiu formulės



kuriose X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> ir            turi aukščiau nurodytas reikšmes, Z yra halogenas ar funkcionaliai ekvivalentiška grupė, ir po to išskirsto mišinį į stereoizomerinius komponentus, jeigu tokiu būdu gautas esteris yra epimerų mišinys ir norima gauti gryną epimerą.

4. Farmaciniai preparatai, besiskiriantys tuo, kad kaip aktyvų ingredientą savo sudėtyje turi junginį pagal 1 punktą.

5. Farmaciniai preparatai pagal 4 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra dozavimo vienetų pavidale.

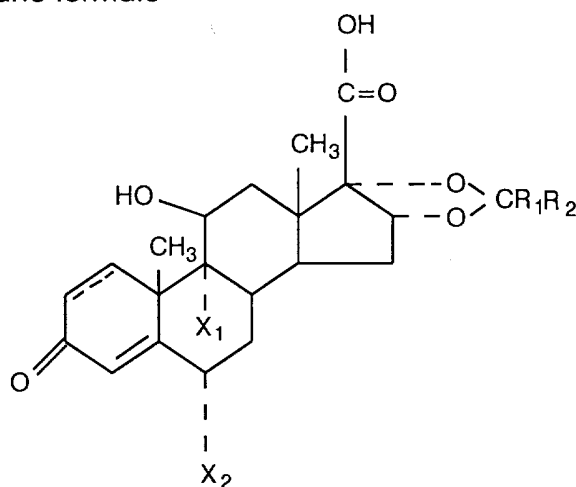
6. Farmaciniai preparatai pagal 4 ir 5 punktą, besiskiriantys tuo, kad turi savo sudėtyje aktyvų ingredientą ir fiziologiškai priimtina nešiklį.

7. Farmaciniai preparatai, besiskiriantys tuo, kad kaip aktyvų ingredientą savo sudėtyje turi junginį pagal 2 punktą.

8. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti kaip priešuždegiminis vaistas.

9. Junginio pagal vieną iš punktų 1-2 panaudojimas farmacinių preparatų, turinčių savo sudėtyje kaip aktyvų ingredientą nurodyto junginio kiekį, paruošimui.

10. Junginys, kurio formulė



arba jo stereoizomeras, kuriuose

1, 2 - padėtyse yra soti arba dviguba jungtis,

$X_1$  -vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

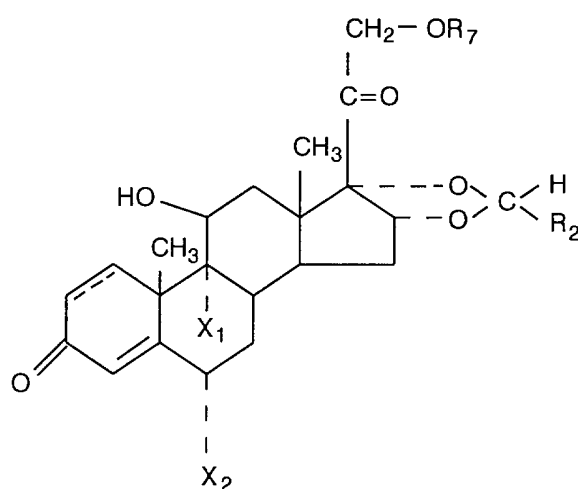
$X_2$  -vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

$R_1$  - vandenilis arba tiesi, arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-4 anglies atomus,

$R_2$  - vandenilis arba tiesi ar šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų,

su sąlyga, kad kai  $R_2$  yra vandenilis,  $R_1$  yra metilas.

11. Junginio, kurio formulė



kurioje

1, 2 - padėtyse yra soti arba dviguba jungtis,

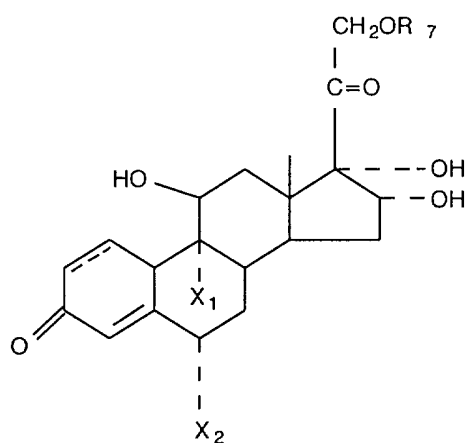
$X_1$  -vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

$X_2$  -vandenilis, fluoras, chloras ir bromas,

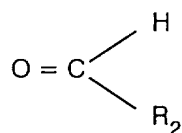
$R_2$  - tiesi arba šakota angliavandenilio grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, ir

$R_7$  -vandenilis arba acilo grupė iš 1-10 anglies atomų, išsidėsčiusių į tiesią arba šakotą grandinę, arba jo stereoizomero gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad

a) junginį, kurio formulė

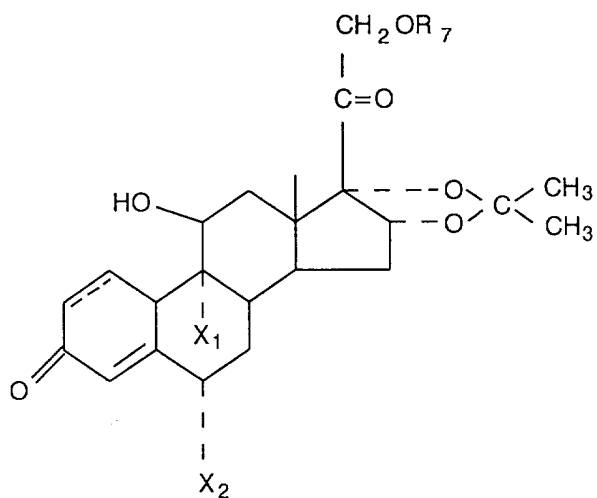


rūgštimi katalizuojamoje reakcijoje veikia junginiu formulės

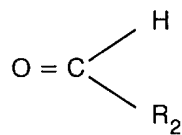


kuriose  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  ir \_\_\_\_\_ turi aukščiau nurodytas reikšmes,  
arba

b) junginį, kurio formulė



rūgštimi katalizuojamoje reakcijoje veikia junginiu formulės



kur  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  ir  $\text{-----}$  turi aukščiau nurodytas reikšmes.

12. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra gautas pagal 3 punkto būdą.