

(11) Patent numeris: **3812**

(51) Int. Cl.⁵: **C07J 3/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP1677**

(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 4027897, 1986 07 31**

(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:

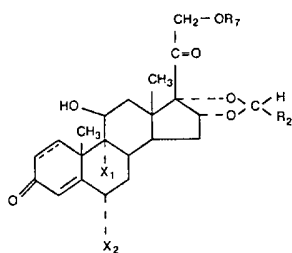
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

3-okso-androsta-1,4-dien-17beta-karboksilinės rūgšties sintezės
tarpinių produktų gavimo būdas

(57) Referatas:

Junginiai pagal šį išradimą yra tarpiniai produktai priešuždegiminio poveikio junginiams gauti ir yra apibrėžti formule X:



kurioje: 1,2-pozicija prisotinta arba turi dvigubą jungtį;

X₁ - vandenilis, fluoras, chloras ir bromas;

X₂ - vandenilis, fluoras, chloras ir bromas;

R₂ - linijinė arba išsišakojusi angliavandenilių grandinė, turinti 1-10 anglies atomų, ir

R₇ - vandenilis arba acilo grupė, turinti linijinę arba išsišakojusią angliavandenilių grandinę, turinčią 1-10 anglies atomų.

Šis išradimas susijęs su naujų, farmakologiškai aktyvių junginių, esančių farmaciškai aktyviais junginiais uždegiminių ligų, alergijų gydymui, skeleto raumenų ir odos susirgimų gydymui, tarpinių produktų gavimo būdu.

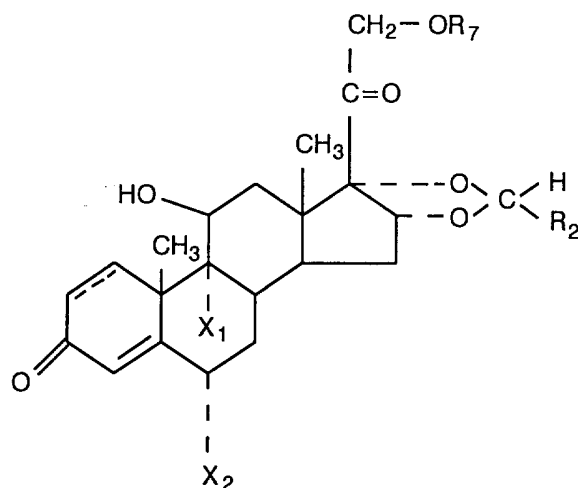
Yra žinoma, jog tam tikrus gliukokortikosteroidus (GKS) galima naudoti kvėpavimo takų uždegiminių, alerginių ar imuninių susirgimų vietiniam gydymui (pvz.: astmai, nosies gleivinės uždegiminių susirgimų (rinitui), odos susirgimams (egzema, psoriaze), taipogi žarnyno susirgimams (opinio kolitui, Krono ligai)). Šalia tokios vietinės terapijos gliukokortikoidais, pasiekiamas klinikinis pranašumas bendros terapijos metu (pvz., naudojant gliukokortikoidų tabletes), ypač nepageidautino gliukokortikoidų poveikio ne susirgimo vietoje, atžvilgiu. Tokiam teigiamam klinikiniam pranašumui pasiekti, pavyzdžiui, esant sunkiems kvėpavimo takų susirgimams, GKS turi pasižymėti tinkamu farmakologiniu profiliu. Jis privalo pasižymėti dideliu, jam būdingu gliukokortikoidiniu aktyvumu jo panaudojimo vietoje, tačiau tuo pat metu greitai inaktyvuotis, pavyzdžiui hidrolizės būdu organe-taikinyje arba jam patekus į bendrą kraujotaką.

Tam, kad GKS pasižymėtų prieš uždegiminį ir prieš alerginį poveikį, būtina išankstinė sąlyga yra GKS jungimasis prie gliukokortikoidinio receptoriaus, tai steroidų sugebėjimą prisijungti jiems tinkančius receptorių ar receptorių galima panaudoti kaip tinkamą būdą GKS biologinio aktyvumo įvertinimui. Tiesioginį santykį tarp GKS su receptoriaus, bei GKS prieš uždegiminį poveikį iliustruoja bandymas su žiurkėmis, stebint jų ausų patinimą.

(Kai kurių naujų, labai aktyvių 16α , 17α -acetil pakeistų gliukokortikoidų santykiai tarp cheminės struktūros, jungimosi su receptoriaus ir su biologiniu aktyvumu žr. E. Dahlberg, T. Thalen, R. Brattsand, I.A. Gustafsson, U. Johansson, K. Rolnspær and T. Saantok, Mol. Pharmacol., 25 (1984), 70).

Konkrečiau, šis išradimas susijęs su gavimu naujų tarpinių produktų, naudojamų gavimui naujų, 3-okso- androsta- 1,4-dien 17β- karboksirūgšties esterių, pasižyminčių aukštu specifiskumu GKS receptoriams, kuriuos galima taikyti uždegiminių būklių gydymui ir sustabdymui.

Pagal šio išradimo būdą gaunami junginiai, turintys formulę X:



kurioje: 1, 2 pozicija prisotinta arba turi dvigubą jungtį

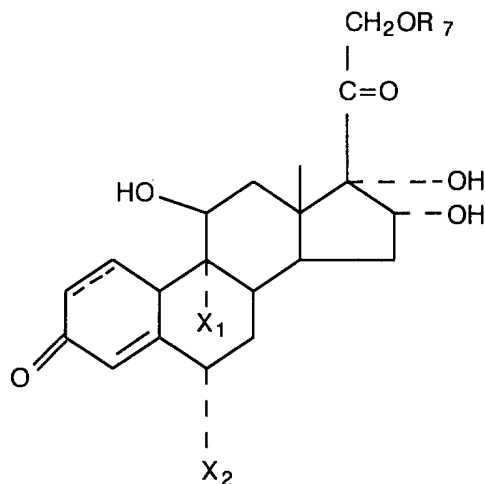
X_1 vandenilis, fluoras, chloras ir bromas;

X_2 vandenilis, fluoras, chloras ir bromas

R_2 linijinė arba išsišakojusi angliavandenilių grandinė, turinti 1-10 anglies atomų ir

R_7 vandenilis arba acilo grupė, turinti linijinę arba išsišakojusią angliavandenilių grandinę, turinčią 1-10 anglies atomų

Jie gaunami, reaguojant junginiams turintiems formulę XIII :

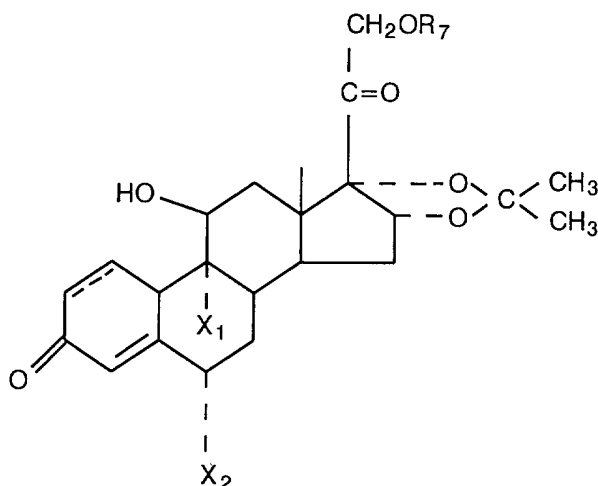


kurioje ištisinės ir punktyrinės linijos tarp C-1 ir C-2 reiškia viengubą arba dvigubą jungtį; X_1 , X_2 ir R_7 yra kaip aprašyti aukščiau, su aldehidu pagal formulę: $O=CHR_2$,

kurioje R_2 yra kaip aprašytas aukščiau.

Pageidautina, kad aldehidu būtų acetaldehidas, propanalis, butanalis, izobutanalis, pentanalis, 3-metilbutanalis, 2,2-dimetilpropanalis, heksanalis, heptanalis, oktanalis, nonanalis ir dodekanalis. Reakcija vykdoma, į aldehido ir rūgštinio katalizatoriaus pvz. chloro perrūgšties, p-toluensulfurūgšties, druskos rūgšties tirpalą eterio, pageidautina dioksano arba halogenintų angliavandenilių, pageidautina metilchlorido arba chloroformo terpėje, pridėdant steroidą.

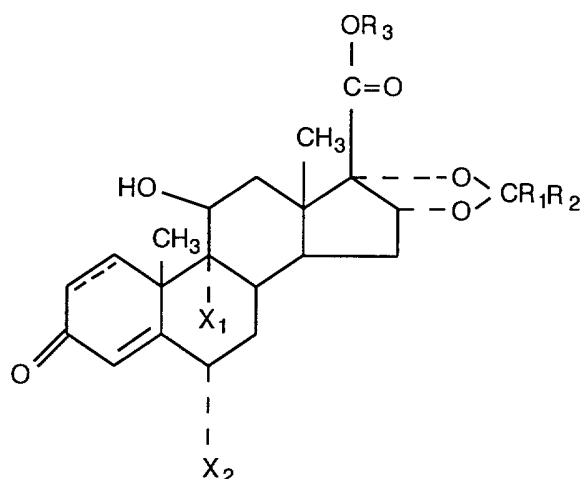
Junginiai X taip pat gaunami, atitinkamų 16α , 17α -acetonidų XIV transacetilimo būdu:



kur ištisinė ir punktyrinė linijos reiškia paprastą arba dvigubą jungtį tarp C-1 ir C-2; o X_1 , X_2 ir R_7 yra kaip aprašyti aukščiau, su aldehidu pagal formulę $O=C(H)R_2$, kurioje R_2 yra kaip aprašytas aukščiau.

Pageidautina, kad aldehidu būtų acetaldehidas, propanalis, butanalis, izobutanalis, pentanalis, 3-metilbutanalis, 2,2-dimetilpropanalis, heksanalis, heptanalis, oktanalis, nonanalis ir dodekanalis. Reakcija vykdoma, į aldehido ir stiprios neorganinės rūgšties, kaip katalizatoriaus, pageidautina perchlorato rūgšties arba druskos rūgšties tirpalą eterio, pageidautina dioksano arba tetrahidrofurano, halogenintų angliavandenilių, pageidautina- tolueno, aciklinio angliavandenilio, pageidautina-heptano arba izooktano, terpėje, pridedant steroidą.

Šio išradimo junginiai X (XI ir XII) naudojami kaip tarpiniai produktai 16, 17-acetaltapeistos androstan-17 β karboksirūgšties pagal I formulę



kurioje 1, 2 pozicijos, X_1 , X_2 , R_2 yra kaip aprašyti aukščiau esterių gavimui;

R_1 - vandenilis, linijinė arba išsišakojusi angliavandenilių $C_1 - C_4$ grandinė,

R_3 grupė:

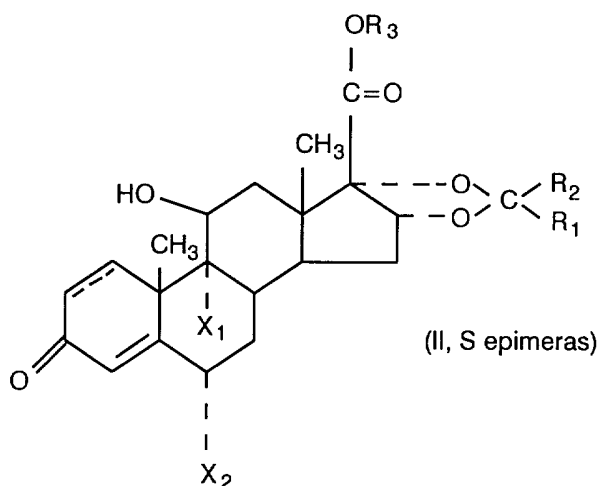


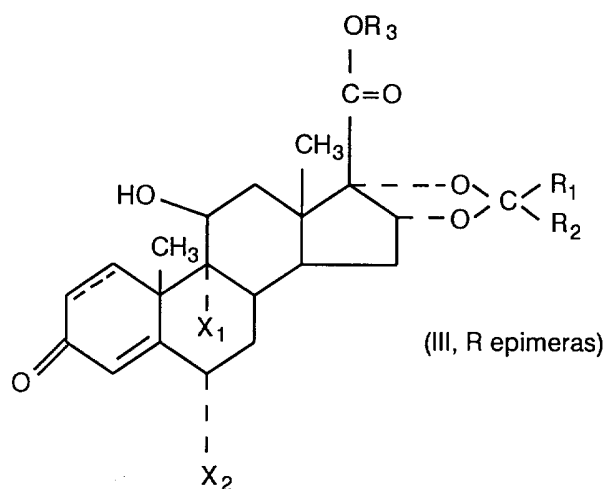
Y reiškia O arba S;

R_4 - vandenilis, linijinė arba išsišakojusi angliavandenilių grandinė, turinti 1-10 anglies atomų arba fenilą;

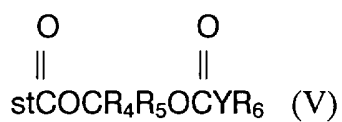
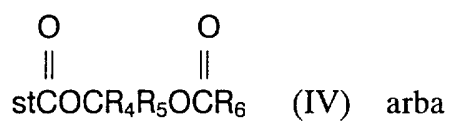
R_5 vandenilis arba metilas ir R_6 - vandenilis, linijinės arba išsišakojusios prisotintos arba nesočios angliavandenilių grandinės, turinčios 1-10 anglies atomų, alkilo grupė pakeista mažiausiai vienu halogeno atomu heterocikline žiedine sistema, turinčia 3-10 atomų žiedinėje sistemoje, $-(CH_2)_mCH(CH_2)_n$ ($m=0, 1, 2$; $n=2, 3, 4, 5, 6$), fenilo arba benzilo grupėmis, kurios pakeistos arba nepakeistos viena arba dideliu skaičiumi grupių : alkilo, nitro, karboksi,alkoksi, halogeno, ciano, karbalkoksi arba trifluormetilo grupe ar grupėmis, numatant, kad jeigu R_2 - vandenilis, tai R_1 - metilas.

Atskirus stereoizomerinius komponentus, esančius steroido pagal aukščiau nurodytą formulę (I) mišinyje , galima paaiškinti sekančiai:

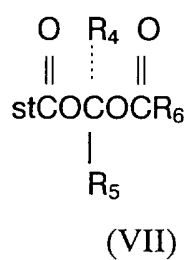
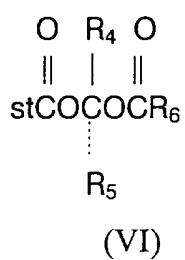




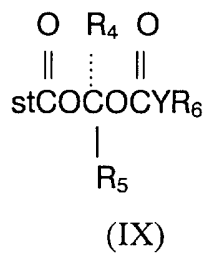
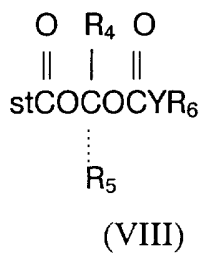
Atskiri stereoizomeriniai komponentai, esantys mišinyje steroidinių 17 β -karboksirūgšties esterių, turintys formulę IV



kur st pažymėta steroido fragmentas, galima paaiškinti sekančiai:



ir



Diastereoizomerai, panašūs į II, III, VI, VII, VIII, ir IX, skiriasi tik vieno iš skirtingų asimetrinių anglies atomų konfigūracija. Tokius diastereoizomerus vadiname epimerais.

Alkilas aukščiau pateiktuose pavyzdžiuose reiškia alkilą su linijine ar išsišakojusia angliavandenilių grandine, turinčią 1-5, bet pageidautina 1-4 anglies atomus.

Alkoksi aukščiau pateiktame apibūdinime reiškia -O-alkilo grupę, kur alkilo pusė turi aukščiau aprašytą reikšmę.

Halogenas aukščiau aprašytame apibūdinime reiškia pageidautina chloro, bromo arba fluoro atomą.

Karbalkoksi aukščiau aprašytame apibūdinime reiškia -COO-alkilo grupę, kur alkilo pusė apibrėžta kaip aprašyta aukščiau.

Heterociklinio žiedo sistema reiškia žiedinę sistemą, kur heteroatomais yra azotas, deguonis arba siera.

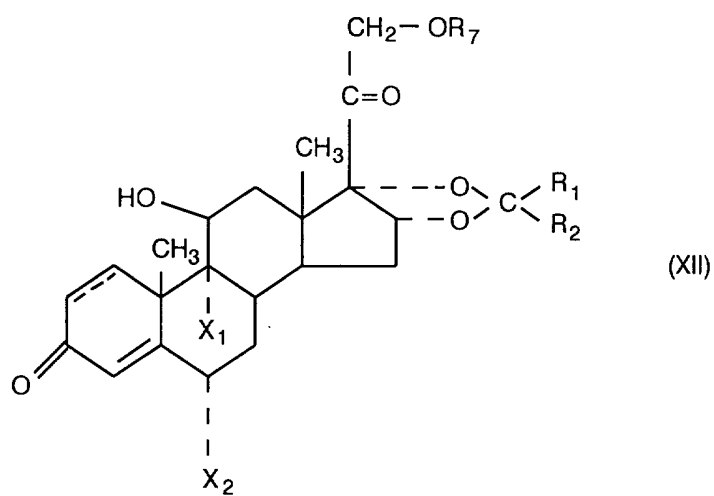
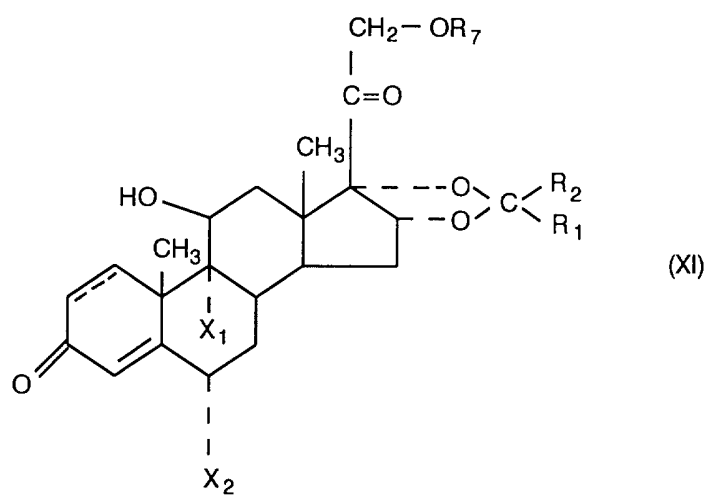
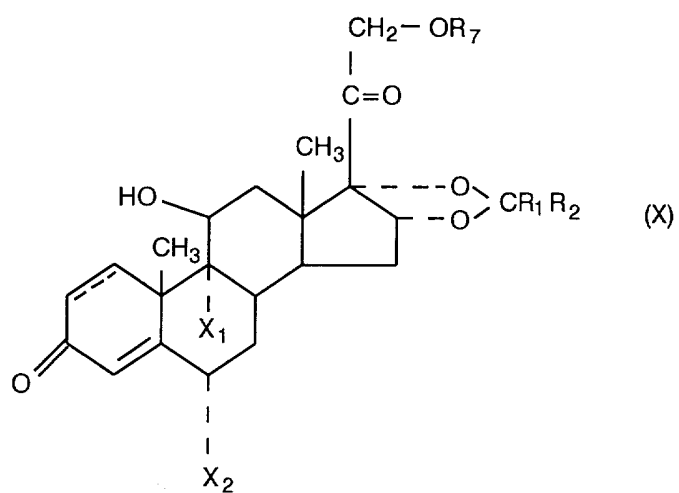
Pageidautos sistemos: pirilas, piridilas, pirimidilas, pirazinilas, furilas, piranilas, benzofuranilas, indanilas ir tienilas.

Pageidautini sekantys junginiai pagal formulę I :

1) 1'-Etoksikarboniloksietil 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - [(1-metil-etiliden) bis (oksi)]-androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, A+B epimerų ir B epimero mišinys.

- 2) 1'-Izopropoksikarboniloksietil 9 α -fluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - [(1-metil-etiliden)bis (oksi)]-androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, B epimeras.
- 3) 1'-Propoksikarboniloksietil 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - [(1-metil-etiliden)bis (oksi)]-androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, B epimeras.
- 4) 1'-Izopropoksikarboniloksietil 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - [(1-metil-etiliden)bis (oksi)]-androsta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, A+B epimerų ir B epimero mišinys.
- 5) 1'-Acetoksietil (20R)- 9 α -fluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - propilmetilendioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, B epimeras.
- 6) 1'-Etoksikarboniloksietil (22R)- 9 α -fluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - propilmetilendioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, B epimeras.
- 7) 1'-Izopropoksikarbonileksietil (20R)- 9 α -fluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - propilmetilendioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, B epimeras.
- 8) 1'-Etoksikarbonil oksietil (20R)- 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi- 16 α , 17 α - propilmetilendioksiandrosta-1,4 -dien -3 -on- 17 β -karboksilatas, A+B epimerų ir B epimero mišinys.

Junginiai pagal formulę I gaunami, oksiduojant junginius, turinčius formules X (XI ir XII) iki atitinkamų 17 β - karboksirūgščių:



kur vientisa arba punktyrinė linija reiškia viengubą arba dvigubą jungtį,

X_1 , X_2 , R_1 ir R_2 turi aukščiau minėtas reikšmes, o R_7 yra vandenilis arba acilo grupė su 1-10 anglies atomų, išdėstytų linijine ar šakota grandine.

Po to 17 β -karboksirūgštys dalyvauja esterio susidarymo reakcijoje, kuomet susidaro junginiai, turintys formules I-IX, kur X_1 , X_2 , R_1 ir R_3 turi aukščiau minėtas reikšmes.

Metodui, kurį taikant, junginiai pagal formulę X (XI arba XII) virsta atitinkamomis 17 β -karboksirūgštimis, naudojamas tinkamas turinčio deguonį angliavandenilio tirpiklis, toks kaip žemesnysis alkanolis, metanolis ir etanolis. Pageidautini metanolis ir etanolis, ypač pirmasis. Reaguojantis mišinys pasiekia silpnai šarminę terpę, pridėjus tinkamą silpną neorganinę bazę, tokią kaip šarminio metalo karbonatas, pvz. Na, Li arba K karbonatas. Pageidautinas pastarasis. Junginio pagal formulę X, XI, arba XII pavertimas iki 17 β karboksirūgšties pagal formulę I, II arba III ($R_3=H$) vyksta 20 - 25°C aplinkos temperatūroje.

Reakcijai vykti reikalingas deguonis. Deguonį galima tiekti barbatuojant, oro arba deguonies srovę nukreipiant į reaguojantį mišinį.

Junginių pagal formulę X (XI arba XII) 17 β - šoninės grandinės oksiduojantį susidarymą iki 17 β -karboksirūgščių įmanoma atlikti ir su perjodato rūgštimi, Na hipobromatu arba Na bismutatu. Reakcija atliekama vandens ir tinkamo deguonį turinčio angliavandenilio tirpiklio, tokio kaip eteris, mišinyje. Pageidautini dioksanai ir tetrahidrofuranai, ypač pirmasis.

Gautas junginių pagal formulę I, II ir III ($R_3=H$) 17 β -karboksirūgštis reaguojant įprastu būdu, galima paversti esteriais, tokiu būdu I formulėje atsirastų 17 β -karboksilo esteriai. Pvz. 17 β -karboksirūgštis gali reaguoti su

atitinkamu alkoholiu ir karbodiimidu, pvz. dicikloheksilkarbodiimidu, dalyvaujant tinkamam tirpikliui, tokiam kaip dietilo esteris, tetrahidrofuranas, metilenchloridas arba piridinas 25-100°C temperatūroje. Galimo varianto atveju 17β- karboksirūgšties druska, sudaryta šarminio metalo, pvz., Li, Na arba K, arba keturvalenčio amonio junginio druska, pvz. trietil- arba tributilamino arba tetrabutilamonio, gali reaguoti su tinkama alkilinančia medžiaga, pvz. aciloksialkilhalogenidu, arba halogenalkilo alkilkarbonatu, geriau polinio tirpiklio, tokio kaip acetonas, metiletilketonas arba dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, metilenchloridas arba chloroformas, aplinkoje, 25-100°C temperatūros ribose. Reakcija taip pat gali vykti, dalyvaujant Krauno (Crown) eteriui.

Po išskyrimo susidariusieji neišgryninti steroidinio esterio dariniai gryninami chromatografijos būdu, esant tinkamai medžiagai, pvz. "Sephadex[®] LH" tipo "susiūtiems" skersinėmis jungtimis dekstrano geliams, praplovimui iš adsorbento naudojant tinkamus tirpiklius. Pavyzdžiais galėtų būti halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai- tokie kaip etilacetatas arba acetonitrilas.

Atskiri epimerai, susidarantys 16α, 17α- oksi grupių acetolizės būdu arba susidarant 17β- karboksirūgščių esteriams, pasižymi praktiškai identiškais tirpumo charakteristikomis. Iš to seka, jog darosi neįmanoma juos išskirti ir izoliuoti iš epimerinio mišinio, naudojant įprastinius atskyrimo būdus, pvz. frakcinę kristalizaciją. Individualių epimerų, išskirtų iš stereoizomerinių mišinių, atitinkančių aukščiau paaiškintas I, IV ir V formules, gavimui, mišinys išskaidomas chromatografijos kolonėle. Tokiu būdu išskiriami II, III, VI, VII, VIII ir IX epimerai - skirtingo judrumo stacionarioje fazėje dėka. Chromatografija gali vykti "Sephadex LH" tipo "susiūtuose" skersinėmis jungtimis dekstrano geliuose, pvz. "Sephadex LH -20", išplovimui iš adsorbento kartu naudojant tinkamą organinį tirpiklį. "Sephadex LH-20" gamina akcinė bendrovė "Pharmacia Fine Chemicals", esanti Upsaloje,

Švedijoje. Tai karoliukų formos oksipropilintas dekstrano gelis, kuriame dekstrano grandinės "susiūtos" tarpusavyje, sudarydamos karkaso formos trimatę išsišakojusią polisacharidinę sistemą.

Išplovimo iš adsorbento priemone tarnauja halogeninti angliavandeniliai, pvz. chloroformas arba heptano-chloroformo- etanolio mišinys santykiu 0-50:50-100:10-1, kuris yra sėkmingai naudojamas, labiausiai pageidautina santykiu 20:20:1.

Junginius pagal formulę I galima naudoti kaip gydomąją priemonę įvairių lokalizacijų vietiniam gydymui, priklausomai nuo uždegimo vietos. Vietinio panaudojimo pavyzdžiais gali būti inhaliacijos kvėpavimo takams, įvedimas per odą, ir parenteralinis įvedimas, aplenkiant virškinamąjį traktą. Svarbia tikslinė priemone receptūros sudarymui yra aktyviojo steroidinio ingrediento optimalaus biologinio įsisavinimo pasiekimas. Receptūrose, kurios naudojamos įvedimui per odą, tai sėkmingai pasiekama, aukštu termodinaminiu aktyvumu pasižymintį steroidą ištirpinant indiferentinėje vaistui priimančioje terpėje. Šitai pasiekama, naudojant tinkamus tirpiklius, tame tarpe tinkamus glikolius, tokius kaip propilenglikolį, 1,3- butandiolį- vieną arba su vandeniu.

Steroidą taip pat galima arba pilnai arba dalinai tirpinti lipoidinėje fazėje, naudojant paviršiaus aktyvią medžiagą, padedančią tirpinti arba disperguoti. Kompozicijų, skirtų įvedimui per odą, sudėtyje gali būti tepalas, emulsija "aliejus vandenyje", emulsija "vanduo aliejuje" arba losjonas. Sistemos, kurioje yra ištirpintas aktyvus komponentas, emulsinėse inertinėse terpėse fazė gali būti paruošta kaip dispersinė arba vienalytė. Aukščiau minėtose kompozicijose steroidas taip pat gali dalyvauti mikrosusmulkintos kietos medžiagos pavidalu.

Suslėgti steroidų aerosoliai yra skirti burnos ertmės ir nosies inhaliacijoms. Aerosolinė sistema sudaroma tokiu būdu, kad vienkartinėje dozėje būtų 10 - 1000 µg, pageidautina 20 - 250 µg aktyvaus steroido. Gydomo tikslu aktyviausieji steroidai įvedami mažiausiomis dozėmis. Mikrosusmulkintas steroidas sudarytas iš dalelių, iš esmės mažesnių nei 5 µm, suspenduotų mišinyje medžiagos, skirtos aerosolio su padidintu slėgiu sudarymui, naudojant disperguojančią medžiagą, tokią kaip sorbitano trioleatas, oleino rūgštis, lecitinas arba dioktilsulfogintaro rūgšties natrio druska.

Išradimas papildomai paaiškinamas sekančiais neapribojančiais pavyzdžiais. Pavyzdžiuose, atliekant preparatyvinės chromatografijos bandymus, naudojamas srauto judėjimo tūrinis greitis $2.5 \text{ ml/cm}^2 \times \text{val}^{-1}$. Visuose pavyzdžiuose molekuliniai svoriai nustatomi elektroninės smūginės masių spektrometrijos būdu. Lydimosi taškai išmatuoti "Leitz" fiemos (Wetzlar, VFR) mikroskope su apšildomu stulpeliu. Visi ASSC (Aukšto Slėgio Skysčių Chromatografijos) duomenys gauti "Waters µ Bondapak" C_{18} (vidinis diametras 300 x 3.9 mm) kolonėle, esant srauto tūriniam greičiui 1.0 ml/min ir kaip judriai fazei dalyvaujant etanolio mišiniui su vandeniu, santykiu nuo 50:50 iki 60:40, nesant ypatingų nurodymų.

1 Pavyzdys

Šiame pavyzdyje išdėstytas (22RS)-, (22R)- ir (22S)- 11β, 16α, 17α, 21-tetraoksipregna- 1,4- dien- 3, 20- dion- 16α, 17α- acetalių gavimo būdas.

(22RS)-, (22R)- ir (22S)- 16α, 17α-butilidendioksi- 6α, 9α- difluor-11β, 21-dioksipregna- 1,4- dien- 3, 20- diono gavimas.

A. Į 1.0 g 6α, 9α- difluor-11β, 16α, 17α, 21-tetraoksipregna - 1,4- dien- 3, 20-diono suspensijos, 500.0 -se ml metilenchlorido pridėta 0.32 ml šviežiai distiliuoto n-butanolio ir 2.0 ml 72% perchlorato rūgšties. Reaguojantis

mišinys maišytas kambario temperatūroje 24 val. Reaguojantis mišinys praplautas 10% vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovintas virš natrio sulfato ir išgarintas. Likutis ištirpintas etilacetate ir nusodintas petroleteriu. Liko 883 mg (22RS)- 16 α , 17 α -butilidendioksi- 6 α , 9 α - difluor- 11 β , 21-dioksipregna- 1,4- dien- 3, 20- diono. ASSC analize nustatytas 99% grynumas ir 22S- ir 22R- epimerų santykis 16:84. Molekulinis svoris : 466. (Išskaičiuota 466.5) (22RS) epimerų mišinys chromatografuotas "Sephadex LH-20" (76x 6.3 cm) kolonėlėje, panaudojus kaip judrią fazę heptaną: chloroformą: etanolį santykiu 20: 20: 1. 12315- 13425 ml (A) ir 13740-15690 ml (B) frakcijos surinktos , išgarintos, liekana ištirpinta metilenchloride ir nusodinta petroleteriu. Iš (A) frakcijos gauta 62 mg (22S)- ir iš (B)-frakcijos 687 mg (22R)- 16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dioksipregna- 1,4-dien-3,20-diono. (22S)- epimeras : molekulinis svoris 466 (išskaičiuota 466,5), lyd. temperatūra 196-200 ° C. (22R)-epimeras : molekulinis svoris 466 (išskaičiuota 466,5), lyd. temperatūra 169-172 ° C.

B.Į 1,0 g 6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dioksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono tirpalo 500,0 ml metilenchlorido pridėta 0,30 ml šviežiai distiliuoto n- butanolio ir 2,0 ml 72% perchlorato rūgšties. Reaguojantis mišinys maišytas 33°C temperatūroje 24 val. Ekstrahuotas vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovintas virš natrio sulfato ir išgarintas. Liekana ištirpinta metilenchloride ir nusodinta petroleteriu. Išeiga: 848 mg (22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β ,dioksipregna-1,4-dien-3,20-diono. ASSC analize nustatytas 93% grynumas, 22S- ir 22R- epimerų santykis 12/88.

B 1. Į 4,0 g 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dioksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono suspensijos 100,0 ml heptano pridėta 1,2 ml šviežiai distiliuoto n-butanolio ir 3,8 ml 72 % perchlorato rūgšties. Reaguojantis mišinys intensyviai maišytas kambario temperatūroje 5 val.,

ekstrahuotas vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniu, išdžiovintas virš natrio sulfato ir išgarintas. Išeiga : 4,0 g (22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β ,21--dioksipregna-1,4-dien-3,20-diono.ASSC analize nustatytas 98,5 % grynumas ir epimerų 22S- ir 22R- santykis 3/97. Po 2 perkristalinimų iš chloroformo su petroleteriu gauta 3,1 g 22R- epimero, kurio sudėtyje buvo vos 1,1 % 22S- epimero ir 1,3 % kitų teršalų .

C. Panašiu būdu, pagal procedūrą, išdėstytą Pavyzdyje, 6 α ,9 α -difluor-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetraoksipregna- 1,4- dien- 3,20-dioną pakeitus 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetraoksipregna- 1,4- dien- 3,20-dionu, gautas 9 α -fluor - ir 6 α -fluor -11 β , 16 α , 17 α , 21-tetraoksipregna- 1,4- dien- 3,20-dionas arba atitinkami 16 α , 17 α - acetonidai nefluorintų ir fluorintų nesimetrinių (22RS)- (22R)- ir (22S)-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetraoksipregna- 1,4- dien- 3,20-dion 16 α , 17 α - acetaliai iš acetaldehido, propanolio, butanolio, izobutanolio, pentanolio, 3-metilbutanolio, heksanolio, 2,2- dimetilpropanolio, heptanolio, oktanolio, nonanolio ir dodekanolio.

2 Pavyzdys

A. Prednacinolon 16 α , 17 α -acetonidas (250 mg; 0.6mmol) ištirpintas 75.0 ml metilenchlorido. Pridėta n-butanolio (130 mg; 1.8 mmol) ir 70% perchlorato rūgšties (0.025 ml). Tirpalas maišytas 15 val., esant 33°C temperatūrai. Geltonas tirpalas praplautas 2 x 10.0 ml 10% kalio karbonato tirpalu ir 4 x 10.0 ml vandens, išdžiovintas ir išgarintas. Išeiga: 257 mg (97.7%). ASSC analize nustatytas 91.1% grynumas. Nesureagavęs acetonidas sudarė 7.4 % teršalų. Epimerų santykis 14.6/85.4.

B. Triamcinolon 16 α , 17 α -acetonidas (0.5 g; 1.1mmol) ištirpintas 150.0 ml metilenchlorido. Pridėta n-butanolio (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% perchlorato rūgšties (0.22 ml). Tirpalas maišytas 16 val., esant 33°C temperatūrai. Į dalijamąjį piltuvą perneštas metilenchloridas. Kolba, kurioje vyko reakcija,

keletą kartų praplauta atitinkamai 10.0 ml kalio karbonatu ir metilenchloridu. Po to tirpalas praplautas 2 x 10.0 ml 10% K_2CO_3 ir 4 x 10.0 ml vandens, išdžiovintas ir išgarintas. Išeiga: 438 mg (84.9%). ASSC analize nustatytas 80.2% grynumas. Epimerų santykis 19/81.

C. Fluocinolon 16 α , 17 α -acetonidas (0.5 g; 1 mmol) ištirpintas 150.0 ml metilenchlorido. Pridėta n-butanolio (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% perchlorato rūgšties (0.22 ml). Tirpalas maišytas 24 val., esant 33°C temperatūrai. Metilenchlorido fazė perkelta į dalijamąjį piltuvą. Kolba, kurioje vyko reakcija, keletą kartų praplauta atitinkamai 15.0 ml 10% kalio karbonatu ir metilenchloridu. Po to tirpalas praplautas 2 x 15.0 ml 10% K_2CO_3 ir 4 x 15.0 ml vandens, išdžiovintas ir išgarintas. Išeiga: 513 mg (100%). ASSC analize nustatytas 97.4% grynumas. Epimerų santykis 8.6/91.4.

3 Pavyzdys

Šiame pavyzdyje išdėstomas 11 β -oksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]-ir (20RS), (20R)- ir (20S)-11 β -oksi- 16 α , 17 α -alkilmetilendioksinandrosta- 1,4-dien- 3 on-17 β - karboksirūgšties ir 4- oksi-3-on- 17 β karboksirūgšties gavimo būdas.

6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta- 1,4-dien- 3 on-17 β - karboksirūgšties gavimas.

A. Į 1,99 g fluocinolon 16 α ,17 α -acetonido tirpalą 120,0 ml metanolio pridėta 40,0 ml 20 % vandeninio kalio karbonato tirpalo. Šis tirpalas barbatuotas oro srove maždaug 20 val., maišant kambario temperatūroje. Metanolis išgarintas ir vėl į likutį pridėta 200.0 ml vandens. Tirpalas ekstrahuotas metilenchloridu. Vandens fazė parūgštinta praskiesta druskos rūgštimi. Susidariusios nuosėdos surinktos filtravimo būdu ir išdžiovintos. Gauta 1.34 g 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β -karboksirūgšties, lyd. t.264-268°C, molekulinis svoris 438. ASSC analize

nustatytas 94.0% grynumas. Vandens fazė ekstrahuota etilacetatu. Išdžiovinus, tirpiklis išgarintas, o tai papildomai davė 0.26 g rūgšties. Grynumas 93.7%.

B. Į 5.0 g fluocinolon $16\alpha,17\alpha$ -acetonido tirpalą 55.0 ml dioksano pridėta perjodato rūgšties (15.1 g) 16.5 ml vandens. Reaguojantis mišinys maišytas 20 val. kambario temperatūroje, neutralizuotas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir išgarintas. Liekana ištirpinta 200.0 ml metilenchlorido ir praplauta 8 x 100.0 ml 10% K karbonato. Vandens fazė parūgštinta koncentruota druskos rūgštimi ir ekstrahuota 6 x 100.0 ml etilacetato. Išdžiovinus, tirpiklis išgarintas. Liekana ištirpinta 400.0 ml etilacetato ir nusodinta petroleteriu. Gauta: 3.96 g $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -oksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3on- 17β - karboksirūgšties. ASSC analize nustatytas 99.5% grynumas.

C. Analogišku būdu, pagal procedūrą, aprašytą Pavyzdyje, fluocinolon $16\alpha,17\alpha$ -acetonidą pakeičiant 11β , 16α , 17α , 21 -tetraoksipregna-1,4- dien-3,20 dionu; 6α -fluor- 11β , 16α , 17α , 21 -tetraoksipregna-1,4- dien- 3,20 dionu, gaunamos triamcinolon $16\alpha,17\alpha$ -acetonid 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis(oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on- 17β - karboksirūgštys. Pakeičiant $16\alpha,17\alpha$ -acetonido grupę į $16\alpha,17\alpha$ -acetalius, tarp 16α -oksiprednizolono, 6α -fluor- 16α -oksiprednizolono, triamcinolono ir fluocinolono ir acetaldehido, propanalio, butanalio, izobutanalio, pentanalio, 3-metilbutanalio; 2,2-dimetilpropanalio, heksanalio, heptanalio, oktanalio, nonanalio ir dodekanalio gaunami jų 21- esteriai ir (20RS)-(20R)- ir (20S)- 11β -oksi- 16α , 17α -alkilmetilendioksinandrosta- 1,4- dien- ir 4-en- 3 on- 17β - karboksirūgštys.

4 Pavyzdys

1'- etoksikarboniloksietil 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksilatas.

A. 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksirūgštis (600 mg) ir kalio bikarbonatas (684 mg) ištirpinti 45.0 ml dimetilformamido. Pridėta 2 ml 1- brometilo etilo karbonato ir reaguojantis mišinys maišytas per naktį kambario temperatūroje. Pridėta vandens (200.0 ml), ir mišinys ekstrahuotas metilenchloridu. Sudėtiniai ekstraktai praplauti 5 % vandeniniu Na bikarbonatu ir vandeniu. Liekana išgryninta "Sephadex LH- 20" chromatografijos kolonėle (72 x 6.3 cm), kaip judrią fazę panaudojus chloroformą. Frakcija 1515-2250 ml surinkta ir išgarinta. Galutinė išeiga 480 mg 1'- etoksikarboniloksietil 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksilato. ASSC analize nustatytas 98.1% grynumas, o epimerų A/B santykis 48/ 52. Lyd. t.: 218-227°C. $[\alpha]_D^{25} = +63.2^\circ$ (c = 0.214, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 554.

1'- etoksikarboniloksietil 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksilatas (480 mg) chromatografuotas "Sephadex LH- 20" kolonėle (76 x 6.3 cm), kaip judrią fazę panaudojus heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu 20: 20: 1. Frakcija 2325-2715 ml surinkta, išgarinta, o liekana ištirpinta metilenchloride ir nusodinta petroleteriu. Gauta 200 mg (A) junginio, kurio grynumas 97.3% (nustatytas ASSC analize). Lyd. t. 246-250 °C $[\alpha]_D^{25} = +100.5^\circ$ (c = 0.214, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 554.

Frakcijos 4140-5100 ml išeiga buvo 250 mg (B) junginio, kurio grynumas 99.0%. Lyd. t. 250-255 °C $[\alpha]_D^{25} = +28.5^\circ$ (c = 0.246, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 554. Esterinės grupės metino signalas 0.13 m.d.

pasistūmėjo į silpnesnio lauko pusę ^1H -BMR spektre, B lyginant su A, tuo tarpu likusios spektrų dalys beveik identiškos. Signalai A ir B masių spektruose yra identiški, išskyrus intensyvumą. Šie spektroskopiniai skirtumai ir panašumai rodo, kad dėka chiralinio centro, esančio esterinėje grupėje, A ir B yra epimerai.

B. $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3 on- 17β - karboksirūgštis (200 mg) ištirpinta 25.0 ml dimetilformamido. Pridėta 1- chloretilo etilo karbonato (100 mg), kalio bikarbonato (70 mg) ir 18- kraun (crown)-6- eterio. Reaguojantis mišinys maišytas 80°C temperatūroje 3 val., atšaldytas, pridėjus 150.0 ml vandens, ekstrahuotas metilenchloridu, išdžiovintas ir išgarintas. Negrynas produktas išgrynintas tuo pat būdu, kaip A procedūroje. Liko 207 mg 1'-etoksikarboniloksietil $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on- 17β - karboksilato, grynumas (ASSC analize) buvo 98.4% , ir epimerų A/B santykis 54/46.

C. $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3 on- 17β - karboksirūgštis (200 mg) ir 1,5- diazabiciklo [5.4.0] undekanas- 5(140 mg) suspenduoti 25.0 ml benzeno ir šildyti su grįžtamu šaldytuvu. Pridėta 1- brometilo etilo karbonato (175 mg) tirpalo 5.0 ml benzeno ir mišinys šildytas 2.5 val. Atšaldžius, pridėta 50.0 ml metilenchlorido, tirpalas praplautas vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas. Negrynas produktas išgrynintas tuo pat būdu, kaip A procedūroje. Išeiga- 207 mg 1'- etoksikarboniloksietil $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on- 17β - karboksilato, grynumas (ASSC analize) buvo 96.4% , ir epimerų A/B santykis 44/56.

D. Į $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -oksi - $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3 on- 17β - karboksirūgštis (100 mg) tirpalą 25.0 ml acetono pridėta

175 mg α -bromdietilkarbonato ir 45 mg bevandenio kalio karbonato. Mišinys šildytas 6 val. su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldytas reaguojantis mišinys išpiltas į 150.0 ml vandens ir ekstrahuotas metilenchloridu. Ekstraktas praplautas vandeniu, išdžiovintas virš natrio sulfato ir išgarintas. Išeiga 65 mg kieto 1'-etoksikarboniloksietil 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksilato. Grynumas, nustatytas ASSC analize, sudarė 97.6% ir epimerų A/B santykis 49/51.

E. Į 3.0 ml 1M Na hidroksido pridėta 6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksirūgšties (500 mg) ir rūgštaus tetrabutilamonio sulfato (577 mg). Taip pat pridėta 435 mg 1-brometilo karbonato tirpalo 50 ml metilenchlorido. Mišinys šildytas su grįžtamu šaldytuvu. Išsiskyrė 2 sluoksniai. Organinis sluoksnis praplautas 2 x 10 ml vandens, išdžiovintas ir išgarintas. Negrynas produktas išgrynintas "Sephadex LH- 20" chromatografijos kolonėlėje (72 x 6.3 cm), kaip judrią fazę panaudojus chloroformą. Surinkta 1545-1950 ml frakcija išgarinta, o liekana nusodinta metilenchlorido-petroleterio mišiniu. Galutinė išeiga 341 mg 1'- etoksikarboniloksietil 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksilato. ASSC analize nustatytas 99.2% grynumas, o epimerų A/B santykis 56/44.

F. Į 5.0 ml prisotinto vandeninio NaHCO₃ tirpalo pridėta 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3 on-17 β - karboksirūgšties (200 mg) ir trikaprilmetilamonio chlorido (200 mg). Pridėta 100 mg 1-brometilkarbonato 10.0 ml metilenchlorido. Mišinys maišytas 45°C temperatūroje 20 val., praskiestas 10.0 ml metilenchlorido, išskirtas ir išgrynintas E procedūroje aprašytu būdu. Išeiga 254 mg 1'-etoksikarboniloksietil 6 α , 9 α -difluor-11 β -oksi -16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on-17 β - karboksilato. Grynumas (ASSC): 97.4% . Epimerų A/B santykis 60/40.

G. 6α , 9α -difluor- 11β -oksi - 16α , 17α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta-1,4- dien- 3 on- 17β - karboksirūgštis (200 mg), 1-brometilkarbonatas (135 mg) ir trietilaminas (275 mg) ištirpinti 20.0 ml dimetilformamido. Mišinys maišytas 80°C temperatūroje 3 val., praskiestas 200.0 ml metilenchlorido, praplautas vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas. Negrynas produktas išgrynintas A procedūroje aprašytu būdu. Gauta: 69 mg 1'- etoksikarboniloksietil 6α , 9α -difluor- 11β -oksi - 16α , 17α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3-on- 17β - karboksilato. Grynumas (ASSC): 97.8% ir epimerų A/B santykis 48/52.

5 Pavyzdys

1'-Acetoksietil- 6α , 9α -difluor- 11β -oksi - 16α , 17α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on- 17β - karboksilatas.

6α , 9α -difluor- 11β -oksi - 16α , 17α -[(1-metiletiliden) bis (oksi)] androsta- 1,4- dien- 3- on- 17β - karboksirūgštis (500 mg) ir kalio bikarbonatas (575 mg) ištirpinti 40.0 ml dimetilformamido. Pridėta 1-chloretilacetato (1.0 ml), ir reaguojantis mišinys maišytas kambario temperatūroje 40 val. Reaguojantis mišinys išpiltas į 50.0 ml vandens ir ekstrahuotas metilenchloridu. Ekstraktas praplautas vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana chromatografuota "Sephadex LH- 20" chromatografijos kolonėlėje (72 x 6.3 cm), kaip judrią fazę panaudojus chloroformą. Frakcijos 1755-2025 ir 2026-2325 ml surinktos ir išgarintos.

Kietas frakcijos 1755-2025 ml produktas, toliau išgrynintas chromatografijos būdu, "Sephadex LH- 20" kolonėlėje (76 x 6.3 cm vidinis diametras), kaip judrią fazę panaudojus heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu 20: 20: 1. Frakcija 2505-2880 ml surinkta ir išgarinta. Liekana ištirpinta metilenchloride ir nusodinta petroleteriu. Gauta 167 mg kieto produkto (A).

ASSC analize nustatytas 99.1% grynumas. Lyd. t. 238-259°C. $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$ (c = 0.192, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 254.

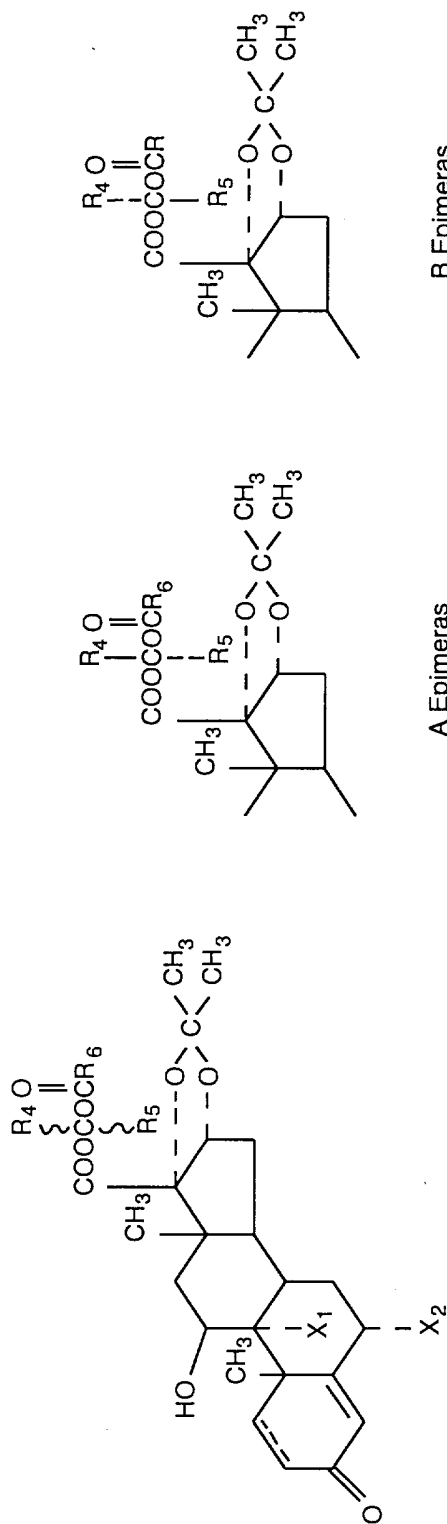
Kietas, aukščiau minėtos frakcijos 2026-2325 ml produktas papildomai išgrynintas chromatografijos būdu, nurodytu aukščiau. Frakcija 5100-5670 ml surinkta ir išgarinta. Liekana ištirpinta metilenchloride ir nusodinta petroleteriu. Gauta 165 mg kieto (B) produkto. ASSC analize nustatytas 99.4% grynumas. Lyd. t. 261-265°C. $[\alpha]_D^{25} = 34^\circ$ (c = 0.262, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 524.

H-BMR A ir B spektrai yra beveik tapatūs, išskyrus esterinės grupės metino kvartetą, kuris, palyginus su A junginiu, B junginyje yra 0.16 m.d. pastumtas į silpnesnio lauko sritį. A ir B dispergavimo charakteristikos elektronų veikimo masių spektre yra identiškos, išskyrus masių pikų intensyvumus. Tokios A ir B spektroskopinės charakteristikos parodo, kad dėl esterinėje grupėje esančio chiralinio centro abu jie yra epimerai.

6-88 Pavyzdžiai

Medžiagos, nurodytos toliau pateiktose 1-3 lentelėse, paruoštos, išskirtos ir išgrynintos tais pačiais būdais, kurie aprašyti 4 ir 5 pavyzdžiuose.

1 Lentelė



A Epimeras

B Epimeras

Pvz.	X	X ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lyd.t° C	[α] _D ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė išskaič. rasta	Sulaikymo tūris (ml)
Nr.	1									
6	H	H	fenil	H	CH ₃	A	242(skyla)	+79°	550.7	1665 - 1890 ¹⁾
7	H	H	fenil	H	CH ₃	B	221(skyla)	+89°	550.7	1891 - 2175 ¹⁾
8	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	A	-	+102°	534.6	2325 - 2580 ¹⁾
9	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	B	-	+40°	534.6	3165 - 3555 ¹⁾
10	F	H	fenil	H	CH ₃	A	249(skyla)	+73°	568.6	2040 - 2355 ¹⁾
11	F	H	fenil	H	CH ₃	B	238(skyla)	+75°	568.6	2895 - 3285 ¹⁾
12	F	F	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	A	262 - 70	+87°	566.6	2190 - 2505 ¹⁾
13	F	F	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	B	268 - 77	+50°	566.6	3525 - 3990 ¹⁾

1 Lentelė (tęsinys)

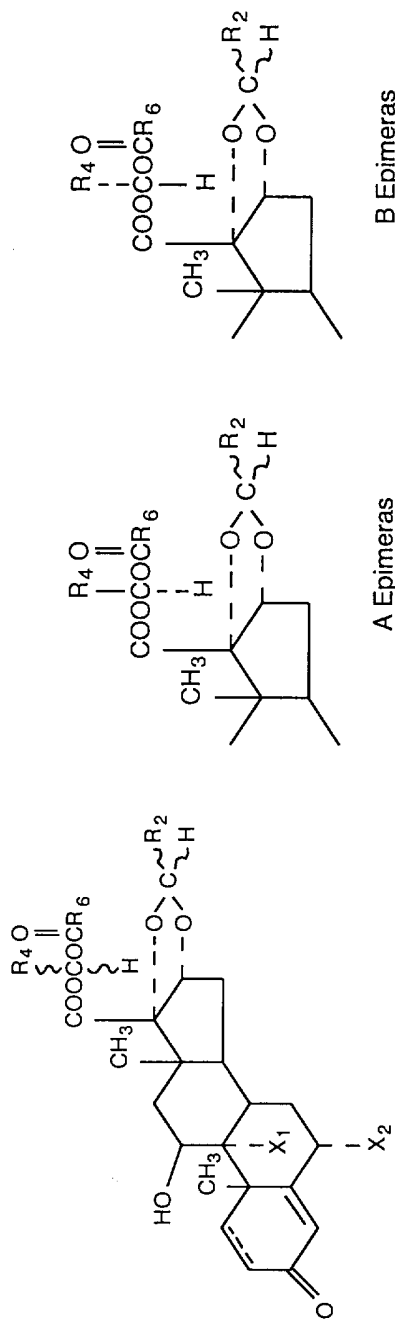
Pvz. Nr.	X	X ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lyd. t ^o C	[α] _D ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
	1								išskaitė.	rasta	
14	F	F	CH ₃	H	fenil	A	224-30	+96 ^o	586.6	586	2325-2625 ¹⁾
15	F	F	CH ₃	H	fenil	B	259-67	+48 ^o	586.6	586	4350-4875 ¹⁾
16	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	130-42	+61 ^o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

1 Lentelė (tęsinys)

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

- 1) Sephadex LH-20 kolonėle (76x6.3 cm), naudojant chloroformo- heptano- etanolio mišinį santykiu - 20 : 20 : 1 - kaip judrią fazę.
- 2) Sephadex LH-20 kolonėle (87.5x2.5 cm), naudojant chloroformo- heptano- etanolio mišinį santykiu - 20 : 20 : 1 - kaip judrią fazę.
- 3) Sephadex LH-20 kolonėle (85x2.5 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.
- 4) Sephadex LH-20 kolonėle (72x6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.
- 5) Sephadex LH-20 kolonėle (71.5x6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.

2 Lentelė

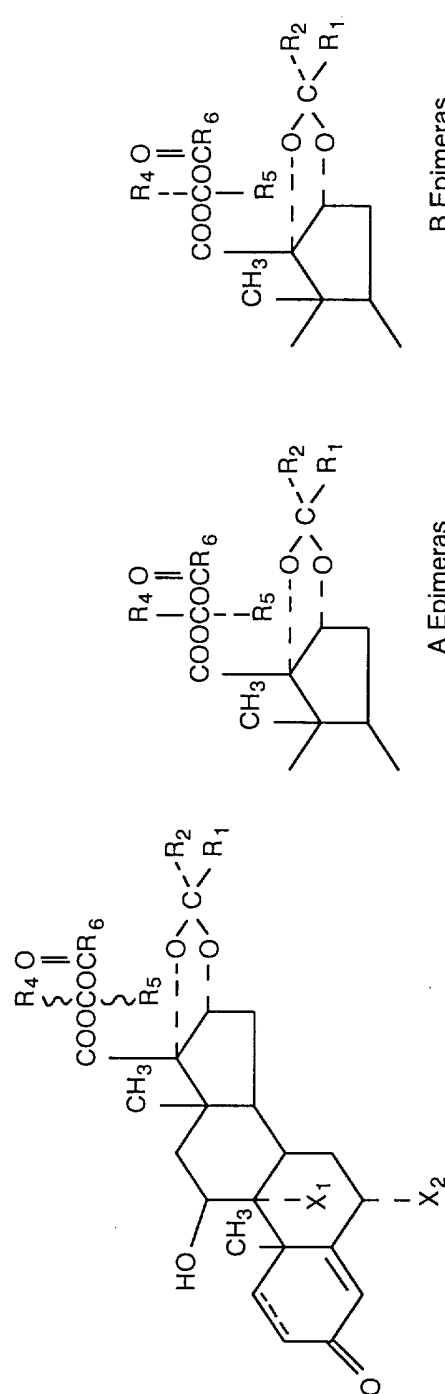


A Epimeras B Epimeras

Pvz.	Nr.	X ₁	X ₂	R ₂	R ₄	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lyd.t° C	[α] _D ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė išskaič. rasta	Sulaikymo tūris (ml)
	39	H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	189-92	+78°	502.6	1290-1665 ¹⁾
	40	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	-	63-70	+79°	488.6	1110-1260 ¹⁾
	41	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	192-96	+74°	530.7	1245-1440 ¹⁾
	42	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	254-58	+64°	548.7	1485-1800 ¹⁾
	43	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	-	40-46	+70°	546.7	1200-1395 ¹⁾
	44	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	-	155-58	+67°	546.7	320-400 ²⁾
	45	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	163-75	+63°	532.6	225-285 ²⁾
	46	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	138-60	-	550.6	1410-1545 ¹⁾
	47	F	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	160-87	-	568.6	1620-2175 ¹⁾

1) Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.
2) Sephadex LH-20 kolonėlė (83x2.5 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.

3 Lentelė



B Epimeras

A Epimeras

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

3 Lentelė (tęsinys)

Pvz. Nr.	X	X ₂	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epime- ras	Lyd.t ^o C	[α] ²⁵ D (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
	1										išskaič.	rasta	
58	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	fenil	H	CH ₃	A	235-40	+75 ^o	582.7	582	2100-2400 ¹⁾
59	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	fenil	H	CH ₃	B	157-82	+75 ^o	582.7	582	2760-3075 ¹⁾
60	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	140-42	+77 ^o	546.7	546	1500-1665 ¹⁾
61	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	160-65	+69 ^o	546.7	546	1620-1785 ¹⁾
62	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	171-73	+66 ^o	564.7	564	250-295 ⁴⁾
63	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	161-64	+72 ^o	564.7	564	245-290 ⁴⁾
64	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	-	203-11	+99 ^o	554.6	554	325-370 ⁴⁾
65	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₂	-	196-209	+70 ^o	568.6	568	2235-2550 ¹⁾
66	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A+B	138-52	+102 ^o	532.6	532	300-370 ²⁾
67	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A+B	158-91	+33 ^o	532.6	532	400-460 ²⁾
68	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	196-98	+110 ^o	550.7	550	405-475 ²⁾
69	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	B	212-14	+36 ^o	550.7	550	585-670 ²⁾
70	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	A	154-57	+92 ^o	578.7	578	345-400 ²⁾
71	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	B	161-68	+27 ^o	578.7	578	485-565 ²⁾
72	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A	221-24	+107 ^o	564.7	564	355-425 ²⁾
73	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	B	212-15	+39 ^o	564.7	564	535-635 ²⁾
74	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	A	168-71	+103 ^o	578.7	578	485-570 ²⁾
75	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	B	174-79	+31 ^o	578.7	578	255-310 ⁵⁾

3 Lentelė (tesinys)

Pvz. Nr.	X	X ₂	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epime- ras	Lyd.t. ^o C	[α] _D ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
	1										išskaič.	rasa	
76	F	H	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	220-22	+95 ^o	564.7	564	380-430 ²⁾
77	F	H	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	B	227-37	+18 ^o	564.7	564	540-630 ²⁾
78	F	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	229-32	+115 ^o	564.7	564	385-455 ²⁾
79	F	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	B	246-51	+34 ^o	564.7	564	565-695 ²⁾
80	F	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	167-70	+95 ^o	568.6	568	300-330 ⁵⁾
81	F	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	B	188-90	+26 ^o	568.6	568	365-395 ⁵⁾
82	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A+B	178-96	+68 ^o	568.6	568	3720-4155 ¹⁾
83	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	217-21	+105 ^o	568.6	568	290-340 ⁵⁾
84	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	B	211-15	+32 ^o	568.6	568	341-395 ⁵⁾
85	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A+B	198-210	+67 ^o	582.6	582	2190-3900 ¹⁾
86	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A	232-37	+96 ^o	582.6	582	2190-2355 ¹⁾
87	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	B	225-32	+37 ^o	582.6	582	3630-3900 ¹⁾
88	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	-	-	-	582.6	582	385-440 ²⁾

- 1) Sephadex LH-20 kolonėle (76x6.3 cm), naudojant chloroformo- heptano- etanolio mišinį santykiu - 20 : 20 : 1 - kaip judrią fazę.
- 2) Sephadex LH-20 kolonėle (87.5x2.5 cm), naudojant chloroformo- heptano- etanolio mišinį santykiu - 20 : 20 : 1 - kaip judrią fazę.
- 3) Sephadex LH-20 kolonėle (72x6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.
- 4) Sephadex LH-20 kolonėle (80x2.5 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.
- 5) Sephadex LH-20 kolonėle (81.5x2.5 cm), naudojant chloroformą kaip judrią fazę.

Junginių pagal formulę I panaudojimo 89 pavyzdys.*Farmacinės receptūros*

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai paaiškina receptūras, naudojamas įvairioms vietinėms vaisto įvedimo formoms. Aktyvaus steroido kiekis receptūrose, skirtose poodiniam įvedimui, paprastai sudaro 0.001-0.2% (pagal svorį svoriui), pageidautina 0.01-0.1% (pagal svorį svoriui).

1 Receptūra. Tepalas

Mikrosusmulkintas steroidas	0.025 g
Skystas parafinas	10.0 g
Minkštas, baltas parafinas	iki 100 g

2 Receptūra. Tepalas

Steroidas	0.025 g
Propilenglikolis	5.0 g
Sorbitano seskvioleatas	5.0 g
Skystas parafinas	10.0 g
Minkštas, baltas parafinas	iki 100.0 g

3 Receptūra. Kremas "aliejus vandenyje".

Steroidas	0.025 g
Cetanolis	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

4 Receptūra. Kremas "aliejus vandenyje".

Mikrosusmulkintas steroidas	0.025 g
Minkštas, baltas parafinas	15.0 g
Skystas parafinas	5.0 g
Cetanolis	5.0 g
Sorbimakrogolio stearatas	2.0 g
Sorbitano monostearatas	0.5 g
Sorbino rūgštis	0.2 g
Citrinos rūgštis	0.1 g
Natrio citratas	0.2 g
Vanduo	iki 100 g

5 Receptūra. Kremas "aliejus vandenyje".

Steroidas	0.025 g
Minkštas, baltas parafinas	35.0 g
Skystas parafinas	5.0 g
Sorbitano seskvioleatas	5.0 g
Sorbino rūgštis	0.2 g
Citrinos rūgštis	0.1 g
Natrio citratas	0.2 g
Vanduo	iki 100 g

6 Receptūra. Losjonas (suderkinimo priemonė)

Steroidas	0.025 g
Izopropanolis	0.5 ml
Karboksivinilo polimeras	3 mg
Natrio hidroksidas	kiek reikia
Vanduo	iki 0.1 g

7 Receptūra. Suspensija injekcijoms

Mikrosusmulkintas steroidas	0.05-10 mg
Natrio-karboksimetilceliuliozė	7 mg
Natrio chloridas	7 mg
Polioksietileno (20) sorbitano monooleatas	0.5 mg
Fenil-karbinolis	8 mg
Sterilus vanduo	iki 1.0 ml

8 Receptūra. Aerosolis, skirtas burnos ertmės ir nosies inhaliacijoms.

Mikrosusmulkintas steroidas	0.1 % svorio/svoriui
Sorbitano trioleatas	0.7 % svorio/svoriui
Trichlorfluormetanas	24.8 % svorio/svoriui
Dichlortetrafluormetanas	24.8 % svorio/svoriui
Dichlordifluormetanas	49.6 % svorio/svoriui

9 Receptūra. Tirpalas mikroišpurškimui.

Steroidas	7.0 mg
Propilenglikolis	5.0 g
Vanduo	iki 10.0 g

10 Receptūra. Milteliai inhaliacijoms.

Želatininė kapsulė, užpildyta mišiniu:

Mikrosusmulkintas steroidas	0.1 mg
Laktozė	20 mg

Miltelis įkvepiamas naudojant inhaliatorių.

Farmakologija.

Nauju androstan-17 β -karboksirūgšties esterių preparatu sąveika su gliukokortikoidiniais receptoriais

Visi steroidai pagal formulę I yra fiziologiškai aktyvūs junginiai. Nauji androstan-17 β -karboksirūgšties esterių preparatai gliukokortikoidinių receptorių atžvilgiu vartoti kaip modelis jų prieš uždegiminio poveikio nustatymui. Jų receptoriniai sugebėjimai lygintini su budezonid ([22R,S]- 16 α ,17 α -butilidendioksi-11 β , 21 dioksipregna-1,4-dien- 3,20-dionu, labai aktyviu gliukokortikoidu, pasižyminčiu tiek vietiniu, tiek bendru poveikiu organizmui (Thalen and Brattsand, *Arzheim-Forsch.* 29, 1687-90 (1979)).

Visiems tyrimams naudoti "Sprague-Dawley" 1-2 mėnesių amžiaus žiurkių patinėliai. Pašalinta užkrūčio liauka (thymus) ir patalpinta į atšaldytą ledą fiziologinį NaCl tirpalą. Audinys homogenizuotas "Potter Elvehjem" homogenizatoriuje, 10.0 ml buferinio tirpalo, turinčio 20 mmol Tris pH=7.4, (svoris/tūriu) 10 % glicerino, 1 mmol EDTA (etilendiamintetraacto rūgšties), 20 mmol NaMoO₄, 10 mmol merkaptioetanolio. Homogenatas centrifuguotas 15 min 20.000 x 1 g. Sluoksnio dalys, atsiskyrę prie 20.000 x 1 g(230 μ l), inkubuotos 0^o temperatūroje apie 24 val. su

100 μ l fenilmetilsulfonilfluorido (esterazės inhibitoriumi, galutinė koncentracija 0.5 mmol), 20 μ l nežymėto "varžovo" ir 50 μ l ^3H - žymėtojo deksametazono 93 nmol). Surištasis ir laisvasis steroidai atskirti, mišinį inkubavus 0° temperatūroje 10 min. su (galutinė konc. su 60 μ l 2.5% (svoris/tūriui) aktyvuotos anglies ir 0.25% (svoris/tūriui) dekstrano 170 suspensijos 20.0 mmol Tris, pH=7.4, 1 mmol EDTA ir 20mmol NaMoO_4 . Po to centrifuguota 500 x 1 g 10 min., ir 230 μ l išplaukusio sluoksnio suskaičiuota 10.0-yje ml Insta-Gel scintiliaciniame "Packard" spektrofotometre. Išplaukę sluoksniai inkubuoti su a) vienu [^3H] deksametazonu, b) [^3H] deksametazonu su 1.000-kartiniu nežymėtojo deksametazono pertekliumi, c) [^3H] deksametazonu su 0.03-300-kartiniu "varžovo" pertekliumi. Nespecifinis ryšys nustatytas, prie [^3H] žymėtojo deksametazono pridėjus 1.000-kartinį nežymėtojo deksametazono perteklių.

Radioaktyvumas, surištas su receptoriumi, dalyvaujant "varžovui", padalintas iš radioaktyvumo, susijusio su receptoriumi, nedalyvaujant "varžovui", ir padaugintas iš 100, išreiškia specifinį žymėtojo deksametazono ryšį, procentais. Kiekvienai "varžovo" koncentracijai specifiškai surišto radioaktyvumo procentai atidedami grafike priklausomai nuo "varžovo" koncentracijos logaritmo. Kreivės lygintos 50% specifinio ryšio lygyje ir atsižvelgta į budezonidą, kuris prilygintas santykiniam medžiagos surišimo vienetui (RBA=1)

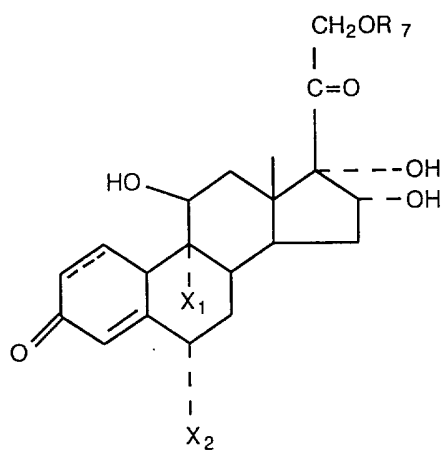
4 Lentelė. Lentelė, susumuojanti kai kurių ištirtų junginių santykinį surišimą (RBA) GKS receptorių atžvilgiu.

Junginys pagal pavyzdį Nr.	RBA
Budezonidas	1
4-B epimeras	0.30
5-B epimeras	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

1. Tarpinio produkto pagal formulę X:

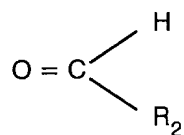


kad a) junginį pagal formulę XIII :



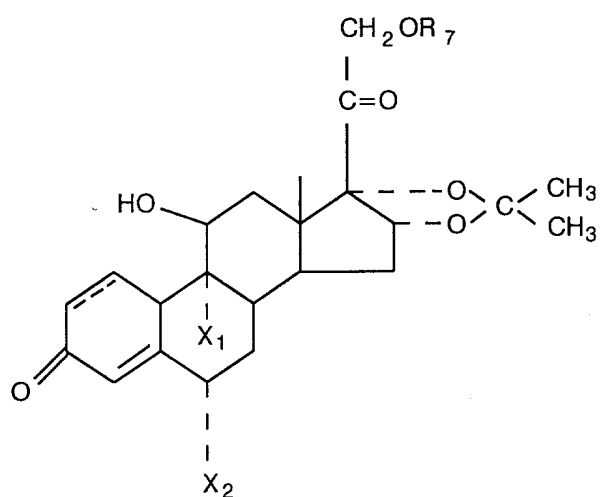
(XIII)

veikia junginiu pagal formulę:



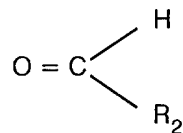
kurioje X_1 , X_2 , R_2 , R_7 ir ----- yra kaip aprašyti aukščiau, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui, arba

b) junginį pagal formulę XIV:



(XIV)

veikia junginiu pagal formulę:



kurioje X_1 , X_2 , R_2 , R_7 ir _____ yra kaip aprašyti aukščiau, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui.