

(11) Patent numeris: **3912**

(51) Int. Cl.⁵: **C07J 5/00**
A61K 31/57

(21) Paraiškos numeris: **IP1682**

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

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

(45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **SU 4028689, 1986 12 18**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8506015, 1985 12 19, SE**

(72) Išradėjas:

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

(73) Patent savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

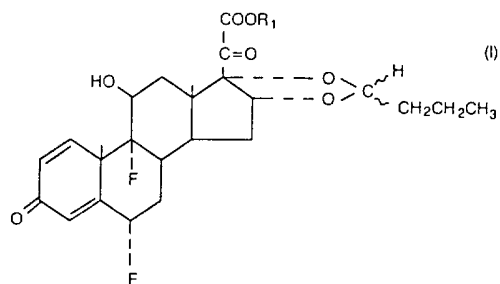
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji 16,17-acetal pakeistos pregnan-21-oinės rūgšties dariniai, jų gavimo būdas, farmaciniai preparatai jų pagrindu

(57) Referatas:

Šio išradimo objektu yra junginiai, pasižymintys aktyviu poveikiu gydant kvėpavimo, alergines ir dermatologines ligas. Šie junginiai turi formulę



arba yra stereoizomerai, be to, šioje formulėje R_1 yra linijinė ar šakota angliavandenilo grandinė, turinti 1-4 anglies atomus.

Šio išradimo objektu taip pat yra šių junginių gavimo būdai, farmaciniai preparatai, turintys vieną iš šių junginių, ir skirti kvėpavimo, alerginių, skeleto-raumenų ir dermatologinių ligų gydymui.

Šio išradimo objektu yra nauji farmaciškai aktyvūs junginiai ir jų gavimo būdas. Šio išradimo objektu taip pat yra farmacinės kompozicijos, skirtos uždegiminių, alerginių ir dermatologinių susirgimų gydymui.

Šio išradimo tikslu yra sukūrimas gliukokortikosteroido, kuris pasižymėtų dideliu priešuždegiminiu aktyvumu panaudojimo vietoje ir žemu gliukokortikoidiniu sisteminiu aktyvumu.

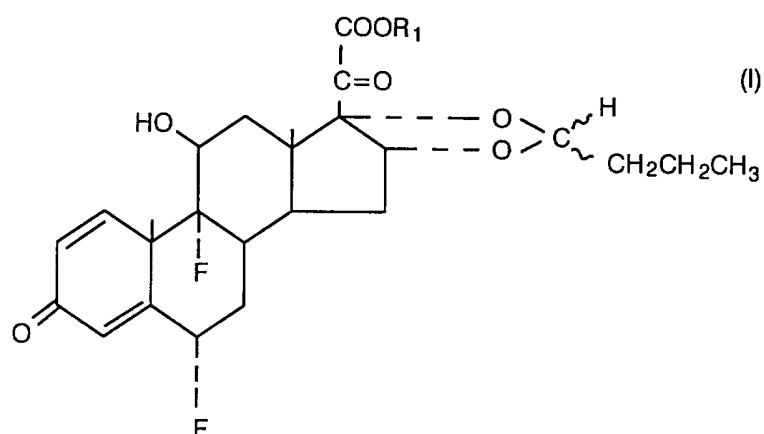
Gliukokortikosteroidai (GCS) yra vieni iš vertingesnių vaistinių preparatų, skirtų gydyti astmą ir rinitą. Plačiai žinoma, kad gliukokortikosteroidai turi priešuždegiminį ir priešanafilaktinį poveikį kvėpavimo takams ir plaučių audiniams. Ilgą laiką vartoti gliukokortikosteroidus oraliniu būdu žymia dalim trukdo rimti šalutiniai poveikiai į organizmą. Todėl šiuo metu labai nedidelė dalis ligonių, sergančių astma ar rinitu gauna gydymo gliukokortikosteroidais kursą. Žymiai saugiau, kai gliukokortikosteroidai įvedami aerozolinių preparatų inhaliacijos keliu. Tačiau, taip pat buvo pranešta apie stipriai veikiančius gliukokortikosteroidus, naudojamus šiuo metu, o būtent su 17α -beklametazono-21-dipropionatu ir budezonidu, kurie turi palyginus žemas saugumo ribas ir iššaukia nepageidautinus reiškinius, būdingus gliukokortikosteroidams bendroje kraujospytyje sistemoje, o be to rekomenduojamų preparatų dozės yra pačios didžiausios inhaliacijoms. (K. Dž. Liofdal, T. Menstrad ir N. Svedmir, Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 136,65 (1984 m.); S. A. Ehanson, K. E. Anderson, R. Bratsand, E. Gruvstad ir P. Hedner, Eur. J. Clin. Pharmacol 22 (1982 m.), 523; Dž. N. Tugud, Dž. K. Baskerville, B. Džennings, N. M. Lefkoe ir S. A. Johanson. J. Allergy Clin. Immunol. 70 (1982 m.) 288). Tai gali būti priskirta tam, kad tokie junginiai po prisotinimo charakterizuojami plazmos pusiau suirimo periodu ≥ 2 val. ir jų inaktyvacija pagrindinai vyksta kepenyse. (R. Pauvels ir M. van der Streten, Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 122,63 (1982 m.), 83; A. Rifeldt, P. Anderson S. Edsbaker, M. Tioneson, D. Devis ir R. Pauels. Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 122,63 (1982 m.), 86). Pagal

tai, budezonidas charakterizuojamas žemu specifiškumu naudojant kvėpavimo takus modeliuojančioje sistemoje. (R. Bratsand, L. Kalstriom, U. Johanson ir M. Dalbek, „Uždegiminis ir bronchialinis gliukokortikosteroidų hiperaktyvumas“, red. Dž. K. Chagg, R. Elliel-Mikslef, R. Bratsand, leidykla „Ekserpta Medika“, 1985 m., Amsterdamas, psl. 150-153). Neseniai eksperimentinėse sistemose buvo aprašomi gliukokortikosteroidai, turintys kitas chemines struktūras, pvz., fluorkortinbutilo esteris (GSV). (Dž. F. Kapp, Ch. Koč, M. Tiopert, Ch. Dž. Kessler ir E. Gerhards, *Arzneim-Forsch*, 27 (1977 m.), 2230). Šie junginiai gali inaktyvuotis biotrasformacijos dėka hidrolizės keliu ne kepenyse, bet pagal Miutzelo tyrimus (*Arzneim-Forsch*, 27 (1977 m.) 219), fluorkortinbutilo esteris charakterizuojamas tokiu pat ilgu pusiau suirimo plazmoje periodu, kaip ir budezonidas. Dėl žemo fluorkortinbutilo esterio aktyvumo būtina naudoti jį žymiai didesnėmis dozėmis nei budezonidą ar BDP (P. S. Budž, Dž. Eftinio, M. Turner-Vorbič ir P. T. Dž. Nelmeč, *Clinical Allergy* 12 (1982 m.), 523).

Vienu iš šio išradimo tikslų yra naujų gliukokortikosteroidinių junginių, skirtų naudoti inhaliacijoms, aprašymas. Jie charakterizuojami išreikštu prieš uždegiminį ir anafilaktinį aktyvumą naudojant kvėpavimo takams, ir tarp kita ko jie pasižymi žymiai geresniu tarpusavio ryšiu tarp potencijos ir aktyvumo, iššaukiant gliukokortikosteroidų veikimą už paruošiamos srities ribų.

Šis išradimas pagrįstas tuo, kad pregnano rūgšties esteriai turi aukštą prieš uždegiminį ir prieš anafilaktinį aktyvumą vartojimo vietoje, stebint labai nedidelius sisteminius gliukokortikoidų efektus. Junginiai pagal šį išradimą gali būti panaudoti uždegiminių, alerginių ar imunologinių, kvėpavimo takų, odos, sąnarių ar žarnyno ligų gydymui ir profilaktikai.

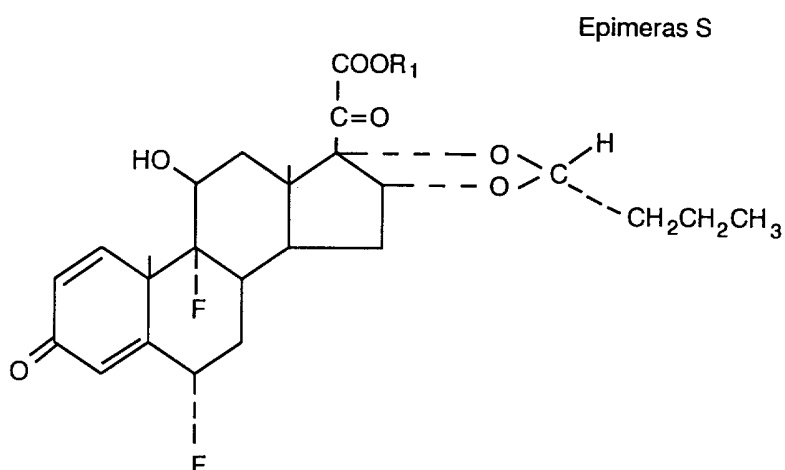
Pagal šį išradimą junginiai charakterizuojami formule:

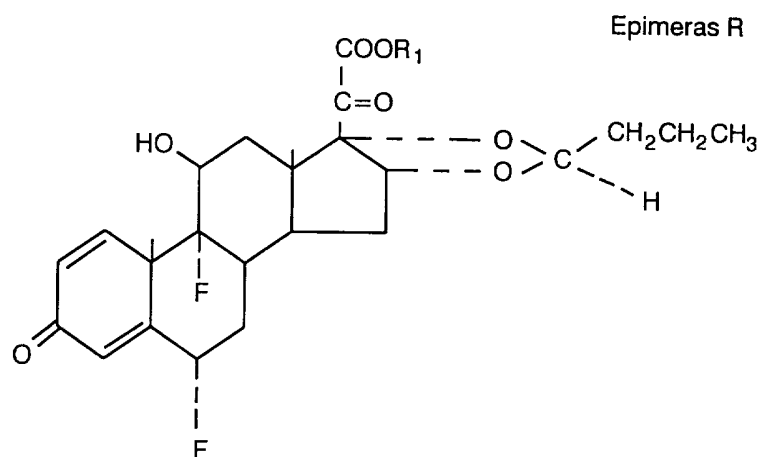


ar yra stereoizomeras, o šioje formulėje radikalas R_1 yra linijinė ar šakota anglies grandinė, turinti 1-4 anglies atomus.

Ypač tinkami R_1 pakaitai yra metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas ir antrinis-butilas.

Atskiri stereoizomeriniai komponentai, esantys steroido mišinyje, turinčio aukščiau nurodytą formulę (I), charakterizuojami sekančiu būdu:

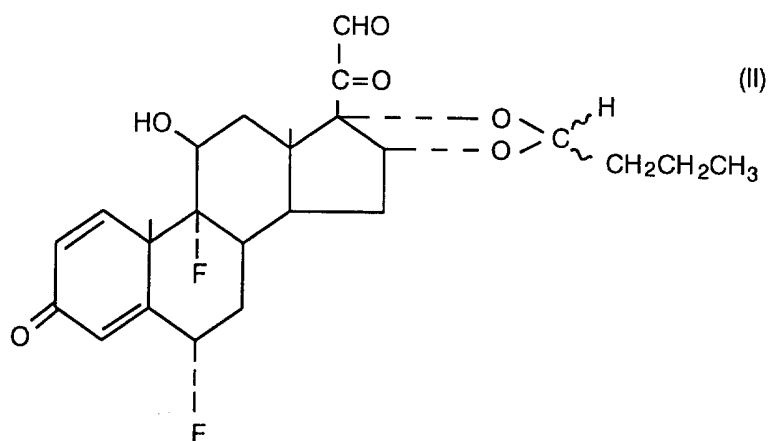




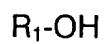
Tinkamiausiu epimeru yra 22R-izomeras.

Gavimo būdas

A. Aldehido, jo hidrato ar pusiauacetalio, turinčio formulę



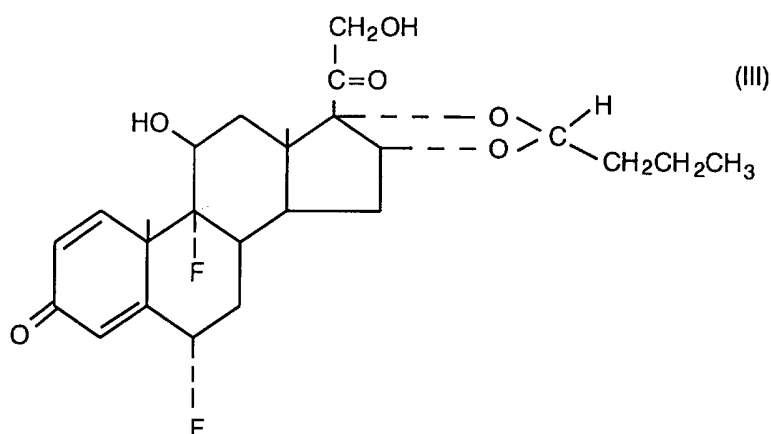
oksidinimas, esant cianido jonų ir alkoholiui formulės



kurioje R_1 turi aukščiau nurodytą reikšmę.

Procesas, atitinkantis šį būdą, aprašomas žemiau kartu su prieš tai vykstančia stadija, būtina II formulės junginio gavimui.

Ankstesnėje stadijoje 21-oksisteroidas formulės III



konvertuojamas naudojant deguonį arba orą ir katalizatorių, tokį kaip vario druska alkoholio tirpale, į steroidinį aldehydą formulės II.

Šiai reakcijai tinkamomis vario druskomis (II) yra vandenyje tirpios neorganinių ir organinių rūgščių druskos. Naudojamos tinkamos vario (II) druskos, bet neapsiribojama vario formiatu (II), vario acetatu (II), vario propionatu (II) ar vario butiratu (II).

Pirmoje reakcijos stadijoje naudojami alkoholiai yra bendros formulės R_1OH , kurioje R_1 turi tokias pat reikšmes kaip ir formulėje I. Ypač tinkamais alkoholiais yra metanolis, etanolis, propanolis, izopropanolis, butanolis, izobutanolis ar antrinis-butanolis.

Reakcija geriausiai vyksta temperatūroje nuo $0^{\circ}C$ iki $40^{\circ}C$. Reakcijos trukmė, priklausomai nuo reakcijos temperatūros, 5-60 minučių, geriausiai 40 min. kambario temperatūroje.

Priklausomai nuo to, ar reakcijai naudojami vandeniniai ar bevandeniai alkoholiai, šios reakcijos metu susidaro atitinkami hidratai, pusiauacetaliai

ir jų mišiniai. Gautų medžiagų pobūdis turi didelę reikšmę sekančiai reakcijos stadijai. Geriau naudoti tokį pat alkoholį kaip ir antroje stadijoje.

Formulės II aldehido acetaliniai ar pusiauacetaliniai dariniai gali betarpiškai pavirsti į pregnano rūgšties esterius formulės I oksidavimo keliu. Acetalinimo stadijos metu turi būti panaudotas toks alkoholis, kuris atitiktų esterį, kurį būtina gauti. Oksidavimas vyksta hipochloritinės rūgšties pagalba, kuri gaunama iš šarminio metalo hipochlorito, pvz., natrio arba kalio hipochlorito, ir rūgšties, geriausiai acto rūgšties 0°-25°C temperatūroje, geriausiai 0°C temperatūroje. Tinkamais tirpikliais yra ketonai, pvz., acetonas, metiletilketonas ir alkoholiai. Būtina naudoti tą patį alkoholį, kurį pageidautina turėti karboksirūgšties esterio dalimi.

Formulės II steroidinio aldehido konversija vyksta įvairių oksidatorių pagalba. Pvz., galima junginį II ar jo prisijungimo produktus į pregnano rūgšties esterius paversti alkoholio ar organinių oksidatorių pagalba, tokių kaip amonio persulfatas, N-bromsukcinimidas, 5,6-dichlor-2,3-dicianbenzochinonas ar trifeniltetrazolio chloridas.

Taip pat galima oksidinti steroidinį aldehydą (II) metalų oksiduojančiais oksidais arba metalų druskomis, tokiomis kaip magnio oksidas, sidabro oksidas, chromo rūgštis, permanganatas ir panašios medžiagos, esant alkoholiams ir rūgščių variantams. Steroidinis aldehidas II taip pat gali sąveikauti su atmosferiniu deguonimi esant alkoholiui ir cianido jonams.

Gaunant 20-keto-21-oninę rūgštį pagal procesą A, rūgštis konvertuojama į formulės I esterį, pvz., pagal būdą C.

Reakcija vyksta žymiai greičiau ir didžiausia išeiga gaunama naudojant oksidavimui sunkiųjų metalų oksidus, esant alkoholiui ir cianido jonams. Antroji proceso stadija privalo būti vykdoma naudojant alkoholį, skirtą gauti dalį esterio ir panaudotą pirmoje reakcijos stadijoje. Panaudojant I reakcijos stadijoje kitą alkoholį, bus gautas esteris su šiuo alkoholiu sudarančiu priemaišų reakcijos produkte, susidarančiame vykstant

aldehido II konversijai į esterį I, kadangi šis alkoholis dalyvauja reakcijos II stadijoje ir įvedamas pusiauacetalio pavidalu.

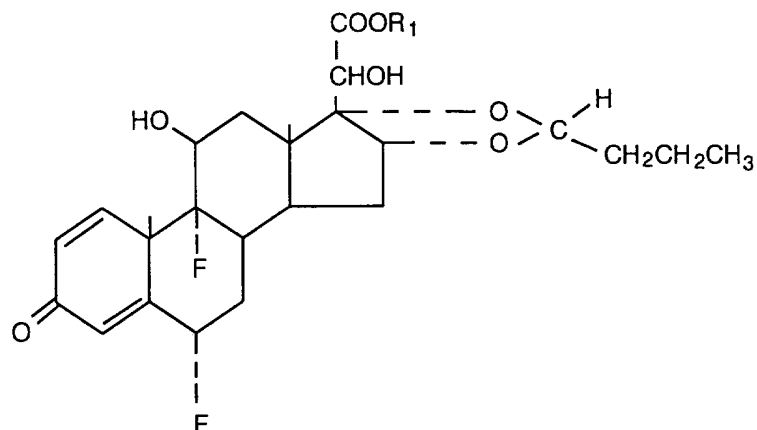
Alkoholio perteklių galima tuo pačiu metu panaudoti ir kaip reakcijos tirpiklį, nors taip pat galima įvesti į reakcijos mišinį papildomai inertinius tirpiklius.

Įvedami tinkami inertiniai tirpikliai, bet neapsiribojama angliavandeniliais, pvz., benzolu, cikloheksanu arba toluenu; chlorintais angliavandeniliais, pvz., metilenchloridu, chloroformu ar tetrachloretanu; paprastu eteriu, pvz., paprastu dietileteriu, paprastu diizopropileteriu, paprastu dibutyleteriu, paprastu dimetilglikolio eteriu, dioksanu arba tetrahidrofuranu; dipoliniais aprotoniniais tirpikliais, pvz., dimetilformamidu, N-metilacetamidu arba N-metilpirolidonu ir t.t.

Reakcijos antrojoje stadijoje įvedami tinkami oksidai, bet neapsiribojama sidabro oksidu, švino oksidu (IV), švino suriku (Pb_3O_4), vanadžio oksidu (V) arba mangano oksidu (IV). Katalizatorius, naudojamas šioje reakcijoje, yra cianido jonai, geriau gauti iš šarminių metalų cianidų, pvz., natrio ar kalio cianidas. Naudojant šarminių metalų cianidus kaip reagentus, kurių dėka gaunami cianidų jonai, ši reakcija vykdoma pridedant į reakcijos mišinį neutralizuojančio šarminio metalo atitinkamam rūgšties kiekiui, pvz., neorganinės rūgšties, tokios kaip sieros, sulforūgšties, tokios kaip paratoluensulforūgštis arba karboksirūgšties, tokios kaip skruzdžių ar acto rūgštis, tam kad išsilaikytų pH reikšmė intervale nuo 2.0 iki 6.0.

Ši reakcija vykdoma reakcijos 0° - $50^{\circ}C$ temperatūroje, geriausiai kambario temperatūroje. Reakcijos trukmė priklausomai nuo temperatūros yra nuo 15 iki 120 minučių, geriausia 50 min., esant kambario temperatūrai. Jei aprašyta aukščiau reakcija tęsiasi ilgą laiko tarpą, pvz., daugiau kaip 48 val., pagrindiniu produktu būtų 20-oksi-21-karboksirūgšties esteris, turintis formulę, nurodytą pateiktame žemiau B būde.

B. 20-hidroksilo grupės junginio formulės



oksidinimas.

20-hidroksilinė grupė gali būti α - arba β - padėtyje, ir šis procesas vyksta inertiniame tirpiklyje, naudojant oksidimui metalo oksidą arba metalo druską.

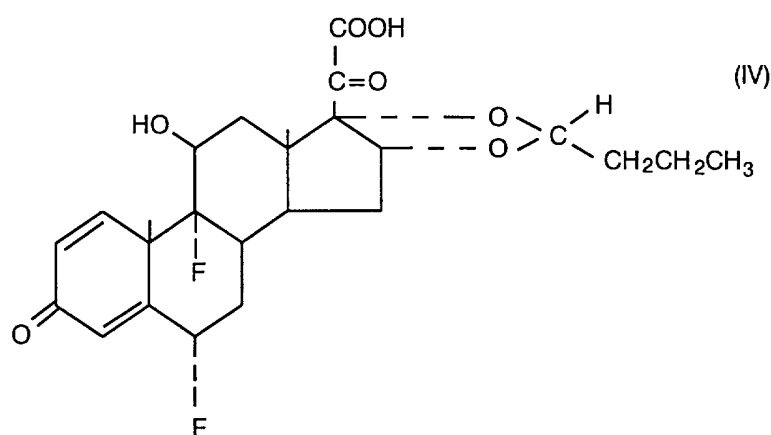
Pagal šį išradimą procesas, atitinkantis būdai B, gali vykti inertiniame tirpiklyje. Tinkamiausiais tirpikliais yra angliavandeniliai, pvz., cikloheksanas, benzolas, toluenas ir ksilenas; chloruoti angliavandeniliai, pvz., metilenchloridas, chloroformas, tetrachlormetanas; paprasti eteriai, pvz., paprastas dietileteris, tetrahidrofuranas, dioksanas, paprastas glikolio dimetilo eteris; ketonai, pvz., acetonas, metiletilketonas, metilizobutylketonas, ir alkoholiai, pvz., metanolis, etanolis, izopropanolis ir tretbutanolis, o taip pat šių tirpiklių mišiniai.

Atitinkamai būdai B oksidimas gali vykti naudojant mangano oksidą (IV), švino oksidą (IV) arba švino acetatą (IV). Siekiant gauti didelę produkto išėigą, geriausia naudoti aktyvų mangano oksidą (IV).

Oksidinis geriausiai vyksta esant temperatūrai nuo 0°C iki 150°C. Tokiu būdu, galima atlikti oksidinimą atitinkamai būdai B kambario temperatūroje arba naudojamo tirpiklio virimo temperatūroje.

Išgauto produkto - 20-hidroksilinės grupės konfigūracija neturi reikšmės įgyvendinant gavimo būdą pagal šį išradimą, todėl gaunant pregnano rūgšties formulės darinius galima oksidinti 20 α - ir 20 β - hidroksilo grupių epimerus, o taip pat ir jų mišinius.

C. Karboksirūgšties, turinčios formulę IV,



esterinimas ekvivalentiniu kiekiu junginio, turinčio formulę R₁OH, arba ekvivalentiniu kiekiu junginio, kurio R₁ reikšmės nurodytos aukščiau.

IV formulės junginiai gaunami oksidinant aldehydą (II), hidratą arba pusiauacetalį oksidatoriumi.

20-keto-21-oines rūgštis, panaudotas procese pagal šį išradimą atitinkamai būdai C, galima gauti oksiduojant junginius bendros formulės II oksidinančiais metalų oksidais, teikiant pirmenybę sidabro oksidui, gautam iš sidabro nitrato, ir šarminių metalų hidroksidams, pvz., natrio arba kalio hidroksidams vandeniniame tirpale. Kiti naudotini oksidinantys

reagentai gali būti tetrabutilamonio permanganatas, sidabro (IV) kompleksai, chloritai ir kitos medžiagos.

Alternatyviai, formulės II cianohidrino darinius galima oksidinti metileno mėliu arba metalų oksidais, tokiais kaip mangano arba sidabro oksidas.

20-keto-21-oines rūgštis taip pat galima gauti muilinant formulės I 21-esterius (R_1 =alkilas). Muilinimas gali būti atliekamas žinomais būdais, pvz., muilinant esterius vandenyje arba vandeniniame alkoholyje, esant rūgštiniam katalizatoriui, pvz., chlorvandenilio rūgštis, sieros rūgštis arba katalizatoriumi naudojant kalio bikarbonatą, kalio karbonatą, kalio arba natrio hidroksidą.

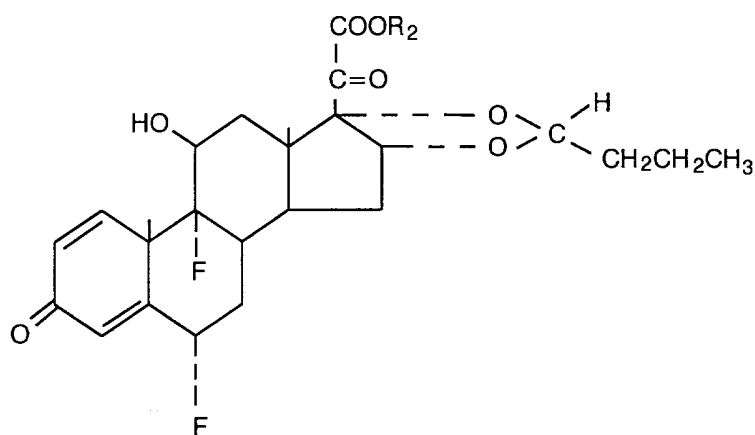
Formulės IV laisvų rūgščių esterinimas atliekamas žinomais būdais. Taip laisva rūgštis gali sąveikauti su alifatinio C_1 - C_4 diaz junginiu, diazometanu arba diazoetanu sudarydama atitinkamą metilo ar etilo esterį. Paprastai naudojamas būdas yra toks, kai sąveikauja laisvos rūgštys su alkoholiu, esant N, N'-karbonildiimidazoliui, dicikloheksaalkarbodiimidui, anijonitinėms dervoms, polimeru apsaugotam $AlCl_3$, piridino druskoms, H_3BO_3 - H_2SO_4 , BF_3 , Et_2O , molekuliniams sietams - H_2SO_4 , 1,1-(karbonildioksi)-dibenzotriazolui, 6-chlor-1-chlorbenzensulfoniloksi-benzotriazolui, trifluoracto rūgšties anhidridui, fazių pernešimo katalizatoriams, trimetilchlorsilanui, N, N-bis-(2-okso-3-oksozolidinil)fosforodiamido rūgšties chloranhidridui ir kitoms analogiškomis medžiagoms. Rūgštys taip pat gali būti perdirbtos į mišrų anhidridą, pvz., izobutilchlorkarbonatą, o po to paveikiamos pasirinktu alkoholiu ar sidabro druskomis, be to paskutinioji medžiaga sąveikauja su alkilhalogenidu. Alternatyviai, 20-keto-21-oinės rūgšties druska su šarminiu metalu, pvz., ličiu, natriu ar kaliu, amino druska, pvz., trietil- arba tributilaminu, biciklinio amidino druska, pvz., 1,5-diazobiciklo (5,5,0) undecen-5 (DBU), keturvalenčio amonio bazinė druska, tokia kaip tetrabutilamonio ar trikaprilmetilamonio druska, gali sąveikauti su atitinkamu alkilinančiu reagentu, pvz., halogenalkilu ar dialkilsulfatu, pvz.,

-dimetil- arba dietilsulfatu, geriau kai poliariniame tirpiklyje tokiame kaip acetonas, metiletilketonas, dimetilformamidas, dimetilsulfoksidai, metilenchloridas arba chloroformas, paprastai temperatūroje 25°-100°C intervale.

Ši reakcija taip pat gali būti vykdoma esant paprastam eteriui.

Kitas formulės I esterio gavimo būdas yra laisvų rūgščių pavertimas į atitinkamus alkilacetaldimetilformamidus. Laisvos rūgštys taip pat gali sąveikauti esant stipriam rūgštiniam katalizatoriui, pvz., chlorovandenilio, sieros rūgšties, trifluormetilsulforūgšties arba paratoluensulforūgšties su alkoholiu arba žemesniojo alkilo esteriu ir pasirinkto alkoholio karboksirūgštimi. Laisvos karboksirūgštys taip pat gali būti perdirbtos į chloranhidridus arba anhidridus ir sąveikauti su pasirinktu alkoholiu esant šarminiams katalizatoriams.

D. Esterio, turinčio sekančią formulę, peresterinimas



kurioje R_2 yra metilas ar etilas, su formulės R_1 -OH alkoholiu, kurioje R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Peresterinimą geriausia atlikti dalyvaujant rūgštiniam arba baziniam katalizatoriui.

Pagal šį išradimą procesas, atitinkantis būdą D, vyksta esterių sąveikos būdu pagal aukščiau pateiktą formulę, naudojant pageidaujamą alkoholi formulės R_1OH , geriausiai esant rūgštiniam ar bevandeniam šarminiam katalizatoriui.

Geriausiais baziniais katalizatoriais yra šarminių metalų, žemės šarminių metalų ir aliuminio alkoholiatai, o geriausiais rūgštiniais katalizatoriais yra para-toluensulforūgštis. Šiai reakcijai tinkamiausia temperatūra nuo 0 iki 180°C. Šios reakcijos metu alkoholis naudojamas su pertekliumi. Spiritas taip pat gali būti praskiestas inertiniu tirpikliu. Tinkamais tirpikliais yra praskiesti eteriai, pvz., paprastas di-n-butileteris, tetrahidrofuranas, dioksanas ir paprastas gliukolio dimetileteris; arba dipoliariniai aprotoniniai tirpikliai, pvz., dimetilsulfoksidas, -metilacetamidas, dimetilsulfoksidas, -metilpirolidonas ir acetonitrilas.

Aukščiau pateiktos formulės esterių vaidmenyje, naudojamų įvykdyti procesą pagal būdą, pirmenybė teikiama žemesniems alkilo esteriams, pvz., pregnano rūgšties metilo ar etilo esterui.

Bendra būdams A-D yra tai, kad bet kuriame procese kaip išeiginę medžiagą gali būti naudojamas C-22 epimerų mišinys, kuris pageidaujant, pasibaigus šiam procesui skyla į R ir S izomerus (S-22). Alternatyviai, bet kuris procesas A-D gali vykti panaudojus kaip išeiginę medžiagą R arba S izomerą, be to šiuo atveju procesas baigiasi tuo, kad galutiniai produktai yra R arba S izomerai.

Farmaciniai preparatai

Junginiai naudojimui pagal šitą išradimą gali būti panaudoti kaip vietiniai įvairiuose režimuose, priklausomai nuo uždegimo vietos, pvz., per odą, parenteraliai arba vietiniam naudojimui į kvėpavimo takus inhaliacijos būdu. Svarbu kompozicijoje pasiekti optimalaus aktyviojo steroidinio ingrediento bioaktyvumą. Transkutalinėms kompozicijoms tai geriausiai pasiekama, kai steroidas ištirpinamas aukštą termodinaminį aktyvumą turinčiame nešiklyje. Tai pasiekama panaudojus atitinkamas sistemas arba tirpiklius, turinčius tinkamus glikolius, tokius kaip propilenglikolis arba 1,3-butadionas atskirai ar kartu su vandeniu.

Steroidą taip pat galima ištirpinti pilnai arba dalinai lipofilinėje fazėje soliubilizatoriaus - paviršiaus aktyvios medžiagos - pagalba. Transkutaninės kompozicijos gali turėti formą tepalo, emulsijos tipo „riebalai vandenyje“, emulsijos tipo „vanduo riebaluose“ arba prievilgų. Emulsiniuose nešikliuose sistema, turinti ištirpintą aktyvų komponentą, gali sudaryti dispersinę arba nepertraukiamą fazes. Steroidas, aukščiau nurodytose kompozicijose taip pat gali būti susmulkintos kietos medžiagos pavidale.

Suslėgti aerozoliai, turintys steroidus, naudojami inhaliacijai per burną arba per nosį. Aerozolinė sistema sudaryta taip, kad kiekviena paduodama dozė turi 10-1000 µg aktyvaus steroido, geriausiai 20-250 µg. Labiausiai aktyvūs steroidai įvedami apatiniame dozės diapazone. Susmulkintą steroidą sudaro mažesnės kaip 5 mikronai dalelės, kurios suspenduojamos į aerozolinį mišinį dispergatoriais, tokiais kaip troileatas, oleininė rūgštis, lecitinas arba dioktilsulfogintaro rūgšties natrio druska.

Susmulkintą steroidą taip pat galima sumaišyti su tokiu nešikliu, kaip laktozė ir gliukozė. Miltelių pavidalo mišinys disperguojamas į kietas

želatinos kapsules, kurių kiekviena turi reikiamą steroido dozę. Ši kapsulė patalpinama į inhaliatorių ir miltelių dozė įkvepiama į kvėpavimo takus.

Darbo pavyzdžiai

Šis išradimas toliau iliustruojamas sekančiais, neapribojančiais pavyzdžiais. Pateiktuose pavyzdžiuose preparatyvinės chromatografijos tyrimuose srauto greitis $2.5 \text{ ml/cm}^2 \times \text{val.}^{-1}$. Molekuliniai svoriai visuose bandymuose nustatomi elektroninės smūgio masės spektrometrija, o lydymosi temperatūra nustatoma mikroskopu Leitz Wetzlar, skirtu lydymosi temperatūrai nustatyti. Visos aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos analizės buvo atliekamos kolonėlėje Waters M. Bondapak C_{18} (300x3.9 mm vidinis diametras), esant srauto greičiui 1.0 ml/min. bei etanolio ir vandens santykiui 50:50 ir 60:40, kaip judančiai fazei, jeigu nėra specialaus nurodymo.

1 pavyzdys

0.18 g vario (II) acetato tirpalas 100 ml metanolio veikiamas 0.825 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-diono 50 ml metanolio. Oras barbatuojamas per reakcijos mišinį kambario temperatūroje 40 min. Didesnė metanolio dalis pašalinama, o likutis ištirpinamas 150 ml metilenchlorido, perplaunamas 10% amonio chlorido vandeniniu tirpalu ir vandeniu, o po to džiovinamas. Po nugarinimo likutis nusodinamas iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio, ko pasekoje gaunama 0.83 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksipregnan-1,4-dion-21-al-metilpusiauacetalio. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 98.5%.

100 mg šio aldehido ištirpinama 1.25 ml dimetilformamido. Į šį tirpalą pridedama 13 mg kalio cianido, 175 mg mangano (IV) oksido, 0.5 ml metanolio ir 0.1 ml konc. acto rūgšties. Po to reakcijos mišinys maišomas 50 min. kambario temperatūroje. Mangano (IV) oksidas pašalinamas filtruojant ir į filtratą pridedama 25 ml metilenchlorido. Šis tirpalas perplaunamas 6% vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniu. Po išdžiovinimo tirpiklis išgarinamas ir likutis perkristalinamas iš acetono ir vandens mišinio. Išeiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksipregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 66 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 94.7%. Lyd. t. 225-236°C. $[\alpha]_D^{25} = +72.0^\circ$ (c=0.400; CH₂Cl₂). Molekulinė masė lygi 494.

2 pavyzdys

0.5 vario (II) acetato pridedama į 1 g tirpalą (22R)-16 α -17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-diono 50 ml metanolio. Šis mišinys maišomas 3 dienas kambario temperatūroje. 3 val. leidžiamas deguonis, po to šis mišinys maišomas dar 8 dienas. Tirpiklis nugarinamas ir likutis ištirpinamas 300 ml metilenchlorido, perplaunamas 4x25 ml amonio hidroksido tirpalu, 2x25 ml vandens, džiovinamas ir išgarinamas. Likutis išvalomas sefadeso chromatografine kolonėle LH-20 (72x6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcijos 2550-3000 ml (A) ir 3150-3825 ml (B) surenkamos ir išgarinamos. Iš frakcijos A gaunama 102 mg kietos medžiagos, identifikuotos kaip metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksipregnan-1,4-dien-21-oatas ir iš frakcijos B gaunama 586 mg metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,20-dioksi-3-oksopregnan-1,4-dien-21-oato.

I paskutinio junginio 100mg tirpalą pridedama 20 mg mangano (IV) oksido ir reakcijos mišinys maišomas 16 val. kambario temperatūroje. Mangano (IV) oksidas pašalinamas filtruojant per celitą, o tirpiklis išgarinamas. Likutis ištirpinamas chloroforme ir išvalomas sefadeso chromatografine kolonėle LH-20 (72 x 6.3cm), naudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcija 2190-2560 ml surenkama, išgarinama ir pakartotinai išvaloma sefadeso chromatografine kolonėle LH-20 (72x6.3 cm), naudojant heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu (20:20:1) kaip judančią fazę. Frakcija 5130-5745 ml surenkama ir išgarinama. Išėiga 35 mg metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 95.5%. Lyd. t. 233-235°C. Molekulinė masė lygi 494.

3 pavyzdys

0.45 g vario (II) acetato tirpalas 100 ml absoliutaus metanolio veikiamas 2.0 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β , 21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-dionu 300 ml absoliutaus metanolio, po to gautas produktas išskiriamas taip, kaip aprašyta pvz. 1. Išėiga 2.0g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-etilpusiauacetalio. Šis aldehydas sąveikauja sąlygomis, aprašytomis pvz.1, pakeitus metanolį etanolio. Išėiga 1.77 g nevalyto produkto, kuris valomas sefadeso chromatografine kolonėle LH-20 (76.5 x 6.3 cm), naudojant heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu (20:20:1) kaip judančią fazę. Frakcija 2655-3150 ml surenkama, išgarinama. Po perkristalinimo iš etanolio, gauta 1.03 g etil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-diokso-pregnan-1,4-dien-21-oato. Grynumas, nustatytas aukšto

efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 97%. Lyd. t. 227-235°C, $[\alpha]_D^{25} = +67.2^\circ$ ($c=0.180$; CH_2Cl_2). Molekulinė masė lygi 503.

4 pavyzdys

0.35 g vario (II) acetato tirpalo 150 ml propanolio pridedamas į 0.80 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β , 21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-diono 100 ml propanolio ir vyksta reakcija. Gautas produktas išskiriamas taip, kaip aprašyta pvz. 1. Išėiga (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-propilpusiauacetalio sudaro 0.38 g. Šis aldehidas sąveikauja sąlygomis, aprašytomis pvz. 1, pakeitus metanolį propanoliu. Nevalytas produktas valomas sefdekso chromatografine kolonėle LH-20 (76.5 x 6.3 cm), naudojant heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu (20:20:1) kaip judančią fazę. Frakcija 3450-3990 ml surenkama ir išgarinama. Likutis nusodinamas iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio. Išėiga 0.38 g n-propil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 98.9%. Lyd. t. 192-195°C, $[\alpha]_D^{25} = +66.4^\circ$ ($c=0.256$; CH_2Cl_2). Molekulinė masė lygi 494.

5 pavyzdys

0.45 g vario (II) acetato tirpalo 150 ml metanolio pridedamas į 1.0 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β , 21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-diono tirpalą 150 ml metanolio ir priverčiama sąveikauti. Gautas produktas išskiriamas taip, kaip aprašyta pvz. 1. Šis produktas ištirpinamas 15 ml izopropanolio ir išgarinamas. Ši procedūra kartojama

du kartus, ko dėka gaunama 1.2 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-propilpusiauacetalio.

Šis aldehidas sąveikauja sąlygomis, aprašytomis pvz. 1, pakeitus metanolį izopropanoliu. Nevalytas produktas valomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (71.5 x 6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcija 1845-2100 ml surenkama ir išgarinama. Susidaro 0.42 g kietos medžiagos, kuri nusodinama iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio. Išėiga izopropil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 0.41 g. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 96.5%. Lyd. t. 198-210°C, $[\alpha]^{25}_D = +62.0^\circ$ (c=0.292; CH₂Cl₂). Molekulinė masė lygi 522.

6 pavyzdys

55 g vario (II) acetato tirpalo 25 ml metanolio pridedamas į 200 g (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β , 21-dioksipregnan-1,4-dien-3,20-diono 25 ml metanolio ir priverčiama sąveikauti. Gautas produktas išskiriamas taip, kaip aprašyta pvz. 1. Išėiga (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-diokso-pregnan-1,4-dien-21-al-metilpusiauacetalio sudaro 250 ml.

Šis aldehidas sąveikauja sąlygomis, aprašytomis pvz. 1, pakeitus metanolį butanolio. Nevalytas produktas valomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (87.5 x 2.5 cm), naudojant heptano: chloroformo: etanolio mišinį santykiu (20:20:1) kaip judančią fazę. Frakcija 610-674 ml surenkama, išgarinama ir nusodinama iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio, gaunant 76 mg butil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 97%. Lyd. t. 185-188°C, $[\alpha]^{25}_D = +63.3^\circ$ (c=0.300; CH₂Cl₂). Molekulinė masė lygi 536.

7 pavyzdys

Į 185 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksipregnan-1,4-dien-21-al-metilpusiauacetalio tirpalą 10 ml dimetilformamido pridedama 40 mg kalio cianido ir 0.2 ml ledinės acto rūgšties. Po 15 min. maišymo pridedama 0.5 g mangano (IV) oksido. Šis reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Mangano (IV) oksidas pašalinamas filtruojant, o likutis išpilamas į 50 ml ir rūpestingai ekstrahuojamas etilacetatu.

Vandeninis tirpalas parūgštinamas druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktas džiovinamas ir išgarinamas. Likutis išvalomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo, etanolio ir ledinės acto rūgšties (95:5:0.25) mišinį kaip judančią fazę. Frakcija 985-1125 ml surenkama ir išgarinama. Išėiga (22R)-16 α ,17 α -butilidionioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties sudaro 60 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 99%. Masės spektras (cheminė jonizacija): 481 (MH⁺), 460 (MH⁺-HF), 409 (MH⁺-(CO₂)₂O).

8 pavyzdys

Prie 80 mg AgNO₃, ištirpinto 1.2 ml vandens, pridedama maišant 4 ml 2M natrio hidroksido tirpalas. Išskylantis sluoksnis po 15 min. centrifūguojamas, o tirpiklis nudekantuojamas. Susidaręs Ag₂O suspenduojama 3 ml 0.01 M natrio hidrato tirpale ir pridedama 185 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-metilpusiauacetalio. Ši suspensija maišoma kambario temperatūroje 1 val., centrifūguojama ir išskylantis sluoksnis

suspenduojamas 3 ml 0.01 M natrio hidroksido tirpale ir tris kartus centrifuguojamas. Šarminės fazės sujungiamos ir ekstrahuojamos metilenchloridu, parūgštinama 2M druskos rūgšties tirpalu ir ekstrahuojama etilacetatu. Tirpiklis išgarinamas, o likutis išvalomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo: etanolio: ledinės acto rūgšties mišinį santykiu (95:5:0.25) kaip judančią fazę. Frakcija 900-1010 ml surenkama ir išgarinama. Išga (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties sudaro 85 mg.

9 pavyzdys

I 130 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-metilpusiauacetalio tirpalą 1.5 ml acetono pridedama 0.1 M vandeninio Na₃PO₄ tirpalo ir 1 mg kalio cianido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Metileno mėlis (1% vandenyje) lašinamas po lašą tol, kol spalva nebeišnyksta. Reakcijos mišinys maišomas dar 30 min., sukonzentruojama iki ~ 2ml ir pridedama 25 ml prisotinto NaHCO₃ vandeninio tirpalo. Šis mišinys perplaunamas metilenchloridu, parūgštinamas 2M chlorvandenilio rūgšties tirpalu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktas džiovinamas ir išgarinamas, o likutis išvalomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo:etanolio:ledinės acto rūgšties mišinį santykiu (95:5:0.25) kaip judančią fazę. Frakcija 900-1005 ml sujungiama ir išgarinama. Išga (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties sudaro 27 mg.

10 pavyzdys

Į 100 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties ir 35 ml kalio bikarbonato tirpalą 10 ml dimetilformamido pridedama 285 mg metilo jodido. Šis reakcijos mišinys per naktį maišomas kambario temperatūroje, po to pridedama 50 ml vandens ir šis mišinys ekstrahuojamas metilenchloridu. Organinė fazė atskiriama, perplaunama prisotintu natrio tiosulfato vandeniniu tirpalu, 2 x 10 ml vandens, džiovinama ir išgarinama. Likutis išvalomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcija 2115-1550 ml surenkama ir išgarinama. Likutis ištirpinamas metilenchloride ir nusodinama petolio eteriu (virimo temperatūra 40°-60°C). Išėiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 88 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 96.2%. Lyd. t. 227°-235°C. Molekulinė masė lygi 494.

11 pavyzdys

Į 100 ml (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties tirpalą 10 ml dimetilformamido pridedama 0.2 ml trietilamino ir 0.5 ml metilo jodido. Šis reakcijos mišinys maišomas 4 val. 45°C temperatūroje, atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas 50 ml metilenchloridu, praplaunamas vandeniu, džiovinamas ir išgarinamas. Likutis išvalomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo:etanolio:ledinės acto rūgšties mišinį santykiu (95:5:0.25) kaip judančią fazę. Frakcija 265-320 ml surenkama ir išgarinama, o likutis

nusodinamas iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio (virimo temperatūra 40°-60°C). Išėiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 89 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 98.8%. Lyd. t. 231°-236°C. Molekulinė masė lygi 494.

12 pavyzdys

Į 100 ml (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties tirpalą 15 ml benzeno pridedama 65 ml 1,5-diazobiciklo-[5,4,0]-undecen-5 ir 0.5 ml metilo jodido. Reakcijos mišinys maišomas 50°C temperatūroje 4 val., praskiedžiamas 50 ml metilenchloridu, praplaunamas vandeniu, džiovinamas ir išgarinamas. Likutis išvalomas sefadeso chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo:etanolio:ledinės acto rūgšties mišinį santykiu (95:5:0.25) kaip judančią fazę. Frakcija 295-385 ml surenkama ir išgarinama. Likutis ištirpinamas metilenchloride ir nusodinamas petrolio eteriu (virimo temperatūra 40°-60°C). Išėiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 93 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 98.9%. Lyd. t. 231°-236°C. Molekulinė masė lygi 494.

13 pavyzdys

100 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties ir 100 mg tetrabutilamonio bisulfato pridedama į 0.5 ml 1 M natrio hidroksido tirpalą. Veikiama 0.5 ml

metilo jodido tirpalu 10 ml metilenchloride. Šis mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu maišant visą naktį. Po atvėsavimo pridedama dar 20 ml metilenchlorido. Du sluoksniai atskiriami. Organinis sluoksnis išplaunamas 2 x 10 ml vandeniu, džiovinamas ir išgarinamas. Nevalytas produktas valomas sefadekso chromatografine kolonėle LH-20 (72 x 6.3 cm), naudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcija 2130-2550 ml surenkama ir išgarinama, o likutis nusodinamas iš metilenchlorido ir petrolio eterio mišinio (virimo temperatūra 40°-60°C). Išeiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 102 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 93.8%. Lyd. t. 225°-235°C. Molekulinė masė lygi 494.

14 pavyzdys

100 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties ir 80 mg chloro trikaprilmetilamonio (aliquatas 336) pridedama į 2.5 ml prisotinto vandeninio NaHCO₃ tirpalą. Pridedama 0.5 ml metilo jodido 10 ml metilenchlorido. Šis mišinys maišomas 20 val. 45°C temperatūroje, atvėsinamas ir praskiedžiamas 20 ml metilenchlorido. Du sluoksniai atskiriami. Išplaunamas organinis sluoksnis 2 x 5 ml vandeniu, džiovinamas ir išgarinamas. Nevalytas produktas valomas chromatografine kolonėle LH-20 (88 x 2.5 cm), naudojant chloroformo: etanolio: atšaldytos acto rūgšties mišinį santykiu (95:5:0.25) kaip judančią fazę. Frakcija 300-350 ml surenkama ir išgarinama, o likutis nusodinamas iš metilenchlorido ir petrolio eterio (virimo temperatūra 40°-60°C) mišinio. Išeiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 28 mg. Grynumas, nustatytas

aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 98.7%. Lyd. t. 231°-236°C. Molekulinė masė lygi 494.

15 pavyzdys

100 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oinės rūgšties ištirpinama 5 ml metilenchlorido ir sumaišoma su 5 ml diazometano eteriniu tirpalu. Per 10 min. sulašinama acto rūgštis, kol išnyksta geltona spalva. Šis mišinys išgarinamas, o likutis ištirpinamas metilenchloride ir nusodinamas petrolio eteriu (virimo temperatūra 40°-60°C). Išeiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato sudaro 76 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 96.7%. Lyd. t. 228°-235°C. Molekulinė masė lygi 494.

16 pavyzdys

82 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-al-propilpusiauacetalio tirpalą 25 ml metanolio, atšaldyto vonioje su ledu, pridedama 0.06 ml ledinės acto rūgšties, o po to maišant lėtai įvedamas 0.5 ml 2M vandeninio natrio hipochlorito tirpalas. Reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. Pridedamas 150 ml metilenchlorido, po to tirpalas praplaunamas 10% kalio karbonato vandeniniu tirpalu ir prisotintu natrio chloridu. Organinė fazė išdžiovinama ir išgarinama. Likutis ištirpinamas metilenchloride ir nusodinamas petrolio eteriu (virimo temperatūra 40°-60°C). Išeiga metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-

oato sudaro 9 mg. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 93.8%. Lyd. t. 225°-235°C. Molekulinė masė lygi 494.

17 pavyzdys

Į 100 mg metil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato tirpalą 12 ml n-propanolio pridedama 20 mg kalio tretbutilato. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 val. argono atmosferoje, atšaldomas išpilamas į 25 ml ledinio vandens ir ekstrahuojamas metilenchloridu. Ekstraktas perplaunamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas ir išgarinamas. Dėka to, gauta 28 mg propil-(22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-3,20-dioksopregnan-1,4-dien-21-oato. Grynumas, nustatytas aukšto efektyvumo skysčių chromatografija, lygus 99.2%. Lyd. t. 262°-270°C. Molekulinės masė lygi 566.

18 pavyzdys

Faramaciniai preparatai

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai iliustruoja kompozicijas, skirtas naudoti įvairiais lokaliniais atvejais. Aktyvus steroido kiekis transdermalinėms kompozicijoms paprastai yra 0.001-0.2% (masės procentais), geriau 0.01-0.1% (masės procentais).

1 kompozicija. Tepalas

Smulkiai susmulkintas steroidas	0.025 g
---------------------------------	---------

Skystas parafinas	10.0 g
Baltas minkštas parafinas	iki 100.0 g

2 kompozicija. Tepalas

Steroidas	0.025 g
Propilenglikolis	5.0 g
Sorbito seskvioleatas	5.0 g
Skystas parafinas	10.0 g
Baltas minkštas parafinas	iki 100.0 g

3 kompozicija. Emulsija tipo „riebalai vandenyje“

Steroidas	0.025 g
Cetanolis	5.0 g
Glicerino monostearatas	5.0 g
Skystas parafinas	10.0 g
Petomakrogolis 1000	2.0 g
Citrinos rūgštis	0.1 g
Natrio citratas	0.2 g
Propilenglikolis	35.0 g
Vanduo	iki 100.0 g

4 kompozicija. Emulsija tipo „riebalai vandenyje“

Smulkiai susmulkintas steroidas	0.025 g
Skystas parafinas	5.0 g

Baltas minkštas parafinas	15.0 g
Cetanolis	5.0 g
Sorbimakrogolio stearatas	2.0 g
Sorbito monostearatas	0.5 g
Sorbino rūgštis	0.2 g
Citrinos rūgštis	0.1 g
Natrio citratas	0.2 g
Vanduo	iki 100.0 g

5 kompozicija. Emulsija tipo „vanduo riebaluose“

Steroidas	0.025 g
Baltas minkštas parafinas	35.0 g
Skystas parafinas	5.0 g
Sorbito seskvioleatas	5.0 g
Sorbino rūgštis	0.2 g
Citrinos rūgštis	0.1 g
Natrio citratas	0.2 g
Vanduo	iki 100.0 g

6 kompozicija. Pavilgas

Steroidas	0.25 mg
Izopropanolis	0.5 ml
Karboksivinilinis polimeras	3.0 g
NaOH	pagal poreikį

Vanduo iki 1.0 g

7 kompozicija. Suspensija injekcijoms

Susmulkintas steroidas	0.05-10 mg
Natrio karboksimetilceliuliozė	7 mg
NaCl	7 mg
Polioksietileno (20) sorbito monooteatas	0.5 mg
Benzilo alkoholis	8.0 mg
Sterilus vanduo	iki 1.0 ml

8 kompozicija. Aerosolis nosies ir burnos inhaliacijoms

Susmulkintas steroidas	0.1 svorio %
Sorbito trioleatas	0.7 svorio %
Trichlorfluormetanas	24.8 svorio %
Dichlordifluormetanas	49.6 svorio %
Dichlortetrafluormetanas	24.8 svorio %

9 kompozicija. Išpurškimui

Steroidas	7.0 mg
Propilenglikolis	5.0 g
Vanduo	iki 10.0 g

10 kompozicija. Milteliai inhaliacijoms

Želatinios kapsulė, užpildyta susmulkinto

steroido mišiniu	0.1 mg
Laktozė	20.0 mg

Miltelių inhaliacija vykdoma inhaliatoriumi.

Farmokologija

Priešuždegiminis efektas

Atrankumas, lyginant su priešuždegiminiu veikimu plaučiuose naudojimo vietoje, buvo ištirtas modeliujamoje sistemoje žiurkėms, įvedus gliukokortikosteroidą į bronchų vidų.

Sefadekso rutuliuko įvedimas žiurkėms į plaučius sukelia bronchinį bei alveolinį uždegimą. Tai iššaukia intersticinį plaučių pabrinkimą, kuris padidina plaučių svorį, todėl uždegimą galima išmatuoti plaučių svorio padidėjimu, lyginant su kontroline grupe, kuriai buvo įvestas nešiklis. Plaučių pabrinkimo susidarymui galima priešintis išankstiniu gydymu gliukokortikosteroidais, geriausiai įvedus juos į bronchus arba inhaliacijomis. Idealiu atveju priešuždegiminis veikimas plaučiuose pasiekiamas tik gliukokortikosteroido įvedimo vietoje, o ne už tos vietos ribų, nes ilgai gydant, gali atsirasti pašaliniai veikimai, trukdantys gydymui.

Diferencijacija tarp gliukokortikosteroido poveikio į apdorotą plaučių sritį ir už tos srities ribų buvo apibūdinta sekančiame bandymų protokole. Sprague Dawley (22.5 g) žiurkės lengvai anestezavo paprastu eteriu, po ko joms suleidavo į kairį plautį 0.5 mg/kg bandomo gliukokortikosteroido. Tai buvo pasiekama įvedus į kairį plautį per burną ir trachėją ploną ir išlenktą plieninį kateterį (pasirinkimas įvesti į kairį plautį buvo patvirtintas atskirais eksperimentais, panaudojant Evanso mėlį, kurių

dėka buvo nustatyta, kad 95% įvestos medžiagos būdavo kairiajame plautyje ir 5% - dešiniajame plautyje). Po 30 min. į trachėją tiksliai virš bifurkacijos, suleisdavo sefadekso suspensiją 5 mg/kg 1 ml/kg apimtyje, todėl suspensija patekdavo tiek į kairįjį, tiek į dešinįjį plaučius. Po 20 val. žiurkes užmušdavo, išpjaudavo kairįjį ir dešinįjį plaučius ir sverdavo atskirai. Taip pat registruodavo užkrūčio liaukos svorį. Neapsaugoto preparatu plaučio pabrinkimą sefadekso poveikyje ir normalaus plaučio svorių nustatymui kontrolinėms grupėms įvesdavo nešiklį vietoje gliukokortikosteroidinio preparato ir fiziologinį tirpalą vietoje sefadekso suspensijos. Kiekvienam gliukokortikosteroidiniam preparatui bandė mažiausiai 3 dozių apimtyje 0.01-10 mg/kg ir atitinkamai kiekvienai ≥ 6 paralelėms dozėms. Gliukokortikosteroidus suspenduodavo CNC-Na 0.75% nešiklyje tvine 80-0.04% ir 0.7% NaCl pridedamo iki 100%.

Esant griežtai apibrėžtam priešuždegiminiam veikimui kvėpavimo takų susirgimo atveju, idealiu junginių profiliu yra toks profilis, kuris turi priešintis uždegimui lokaliu gydymu paveiktame kairiajame plautyje, o ne dešiniajame, kur pirmiausia didžiuoju kraujo apytakos ratu patenka gliukokortikosteroidas (po absorbcijos iš kairiojo plaučio). Santykis tarp reikalaujamos vidutinės efektyvios dozės (dozės, sumažinančios pabrinkimą 50%) kairiajame ir dešiniajame plaučiuose gali būti panaudojamos kaip parametras, atrankiniam aktyvumui panaudojimo vietoje nustatyti. Idealiai gliukokortikosteroidui šis atrankumo santykis turi būti aukštas.

Atliktų bandymų rezultatai parodyti I lentelėje, kurios viršutinėje dalyje pateikti aukščiau žinomų gliukokortikosteroidų pasiekti poveikiai. Budezonidas neužtikrina kokio nors panaudojimo vietos plautyje atrankumą, kadangi reikalaujama vidutinė efektyvi dozė kairiajam ir dešiniajam plaučiams buvo palyginti vienoda (atrankumo santykis - 1.5). Pačios aukščiausios (0.5 mg/kg) išbandytos dozės atveju, budezonidas sumažina užkrūčio liaukos svorį 22% ($p < 0.01$). Anksčiau žinomas

gliukokortikosteroidas GCS turi kažkiek atrankumo, kadangi dešinio plaučio pabrinkimo sumažėjimas reikalauja 2-3 kartus didesnės dozės, lyginant su reikalinga kairiojo plaučio pabrinkimo slopinimo doze.

Šio išradimo nauji junginiai charakterizuojami žymiai geresniu atrankumu aktyvumo atžvilgiu, susietu su vietinio gydymo poveiktu kairiuoju plaučiu (I lentelė). Atrankumo santykis siekia 6 ir net daugiau. Šių junginių dėka kairiojo plaučio pabrinkimo išsivystymą galima sumažinti, mažiausiai, 60% be kokio nors didesnio poveikio dešinio plaučio pabrinkimui. Esant dozei 100mg/kg, junginiai, atitinkantys pavyzdžius 1 ir 5, visiškai neveikia užkrūčio liaukos svorio, kai tuo tarpu 3 pavyzdžio junginiai, esant tai pačiai dozei, iššaukia nežymų užkrūčio liaukos svorio sumažėjimą (15%, $p < 0.05$).

Nauji junginiai pasižymi aukštu priešuždegiminiu aktyvumu panaudojimo vietoje (kairiojo plaučio vidutinė efektyvios dozės reikšmė ≤ 5 mg/kg lyginant su žemu aktyvumu pademonstruoto preparato GCS (10 mg/kg).

I lentelė

Išbandytų gliukokortikosteroidų veikimas sefadekso modelyje.

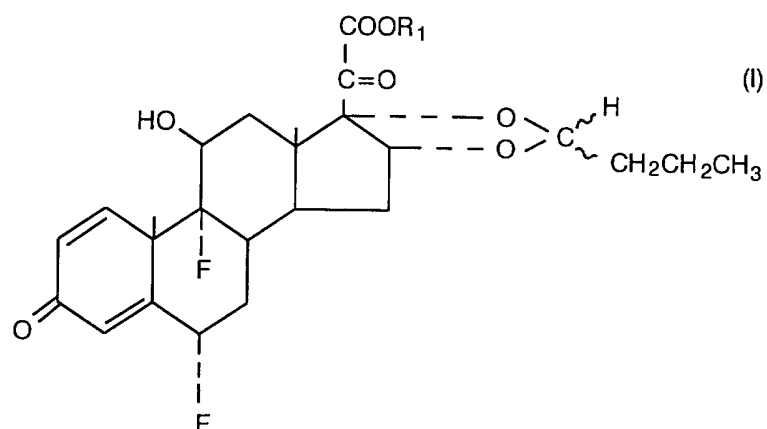
Pateikti rezultatai, atitinkantys kontrolinei grupei, kuriai buvo įvedamas sefadeksas.

Junginys pagal pavyzdį	Vidutinė efektyvi dozė*	Junginio atrankinė vidutinė efektyvi dozė*	Timusas involiucijos % (dozė mg/kg)
		dešinysis plautis	
	Kairioji plaučių dalis mg/kg	Vidutinė efektyvi dozė*	
		kairysis plautis	
Budezonidas	0.2	1.4	22(0.3)
GCS	10	2.5	6(10)
1	2.5	6.0	-3(10)
3	1.7	5.9	15(10)
5	5	10.0	-1(10)
4	1	10	6(10)

*) Vidutinė efektyvi dozė - reikalinga gliukokortikosteroidų dozė, kuri sumažintų pabrinkimą 50%.

Išradimo apibrėžtis

1. Nauji 16,17-acetalpakeistos pregnan-21-oinės rūgšties dariniai, turintys bendrą formulę I:



kurioje R_1 yra linijinė arba šakota anglies grandinė, turinti 1-4 anglies atomus, arba jų stereoizomerai.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra metilo grupė.

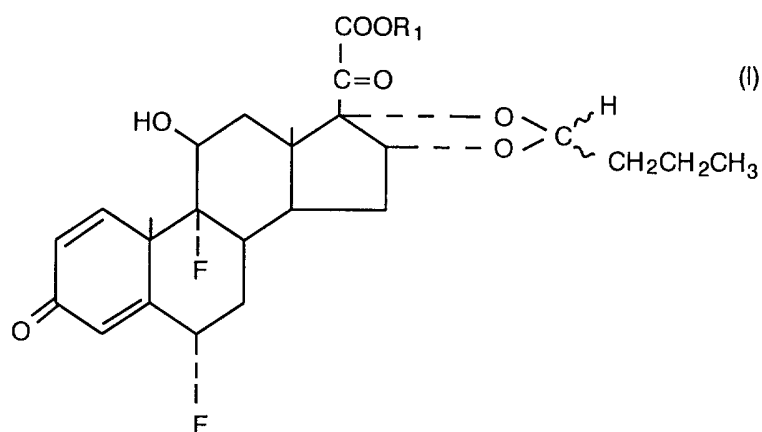
3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra etilo grupė.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra n-propilo grupė.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra izopropilo grupė.

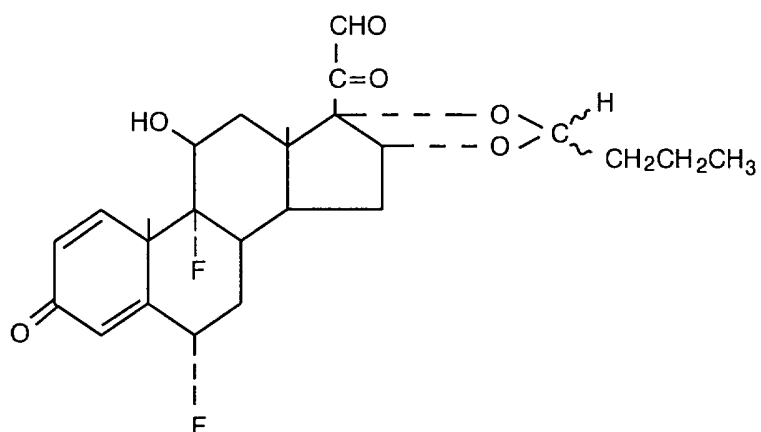
6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra n-butilo grupė.

7. Junginio, turinčio I formulę,



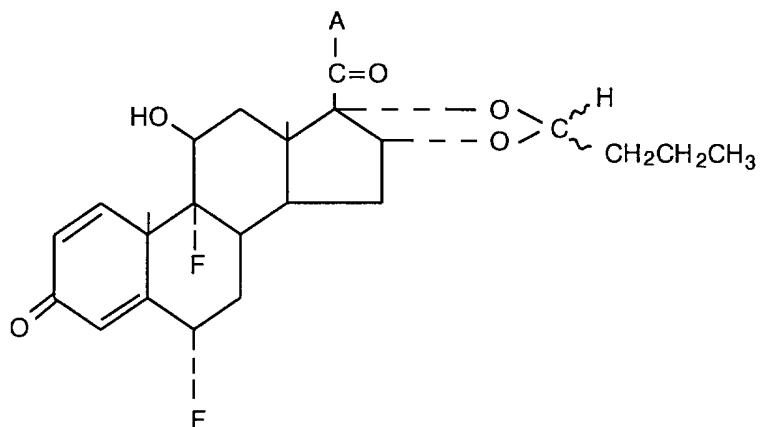
arba jo stereoizomero, kuriame R_1 yra linijinė ar šakota anglies grandinė, turinti 1-4 anglies atomus, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vyksta

a¹) aldehido, jo hidrato arba pusiauacetalų, turinčių formulę



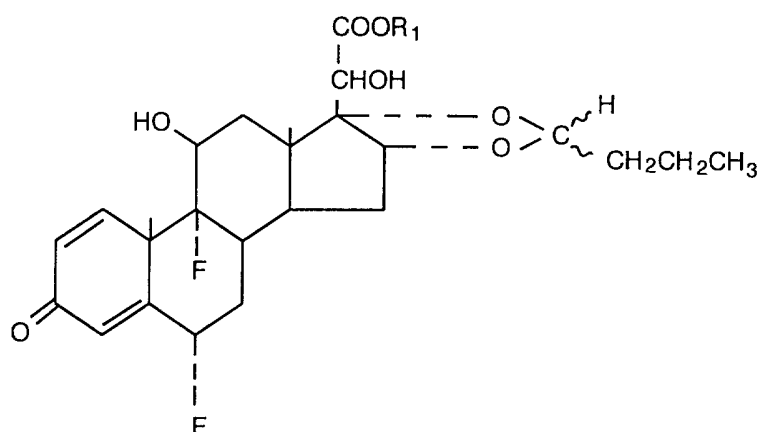
oksidacija, esant cianido jonams ir formulės R_1 -OH alkoholiui, kurioje R_1 turi aukščiau nurodytą reikšmę arba

a²) junginio, kurio formulė



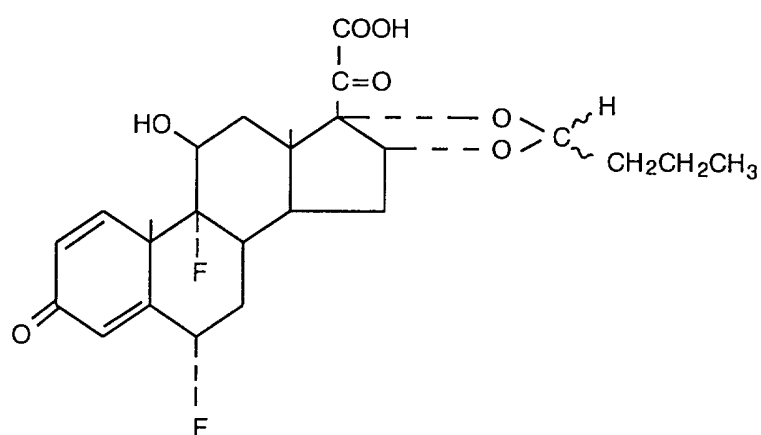
kurioje A yra acetalio grupė $-\text{CH}(\text{OR}_1)_2$ arba pusiauacetalio grupė $-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}_1$, be to šiose formulėse R_1 turi nurodytą aukščiau reikšmę, oksidacija hipochloritine rūgštimi arba

b) junginio, turinčio formulę

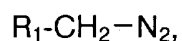


20-hidroksilo grupės oksidėjimas;

c) junginio, turinčio formulę, arba jo funkciškai ekvivalentinio darinio

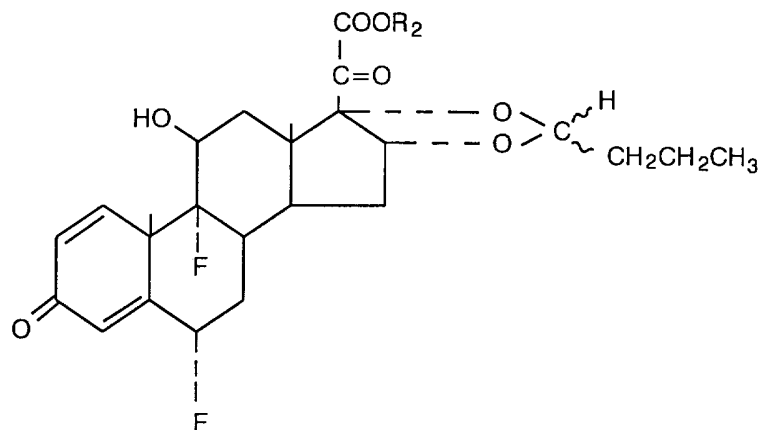


karboksirūgšties esterinimas alkoholiu formulės R₁-OH arba jo funkciškai ekvivalentiniu dariniu, be to, šioje formulėje R₁ turi aukščiau nurodytą reikšmę, diaz junginio pagalba, turinčio formulę

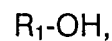


kurioje R₁ yra linijinė arba šakota anglies grandinė, turinti 1-3 anglies atomus; arba

d) esterio, turinčio formulę,



kurioje R_2 yra metilas arba etilas, peresterinimas alkoholiu, turinčiu formulę



kurioje R_1 turi aukščiau nurodytą reikšmę, po to, jeigu gautas tokiu būdu junginys yra epimerų mišinys, o pageidautina gauti gryną epimerą, šį mišinį padalija į stereoizomeras.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna junginį pagal bet kurį iš 2-6 punktų.

9. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip aktyvus ingredientas į jį įeina junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų.

10. Farmacinis preparatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra individualios dozuotos formos.

11. Farmacinis preparatas pagal 9 ir 10 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apjungia aktyvų ingredientą kartu su farmaciškai tinkamu nešikliu.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas naudoti žinduolių, įskaitant žmogų, kvėpavimo, alerginių ir dermatologinių ligų gydymui ir profilaktikai.

13. Junginio pagal bet kurį iš 1-6 punktų panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų kvėpavimo, alerginių ir dermatologinių ligų gydymui.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra gautas pagal 7 punkto būdą.