

(11) Patento numeris: **3913**

(51) Int. Cl.⁵: **C07J 3/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP1678**

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

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

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

(60) SU duomenys: **SU 5001895, 1991 11 05**

(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) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

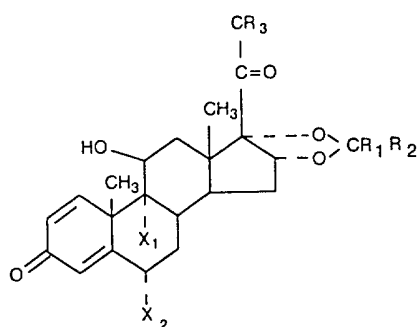
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji 16,17-acetapakeistos androstan-17beta-karboksilinės rūgšties
esteriai

(57) Referatas:

Aprašomi pasižymintys priešuždegiminiu poveikiu nauji junginiai bendros formulės:



kurioje:

1,2 - padėtyse yra prisotinta arba dviguba jungtis;

X₁ - vandenilis arba fluoras;

X₂ - vandenilis arba fluoras;

R₁ - vandenilis arba C₁ - C₄ - alkilas;

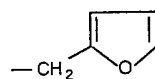
R₂ - vandenilis arba C₁ - C₄ - alkilas arba fenilas;

R₃ - grupė: CR₄R₅OC(O)R₆ arba CR₄R₅OC(O)YR₆, Y yra O;

R₄ - vandenilis arba C₁ - C₅ - alkilas arba fenilas;

R₅ - vandenilis arba metilas;

R₆ - vandenilis, linijinė arba šakota, soti arba nesoti C₁ - C₃ - angliavandenilių grandinė, C₁ - C₄ - alkilo grupė, pakeista fluoru, fenilo arba benzilo grupė arba radikalas formulės:



su sąlyga, kad kai R₂ vandenilis, tai R₁ - C₁ - C₄ - alkilas, arba jų stereoizomerai, naudojami gydyti uždegiminius susirgimus.

Šis išradimas priskiriamas naujiems, farmakologiškai aktyviems junginiams ir jų tarpiniams produktams, skirtiems sveikatos būklių, pasireiškiančių uždegiminiu susirgimu, alergija, skeleto raumenų susirgimo ir odos ligoms gydyti.

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

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

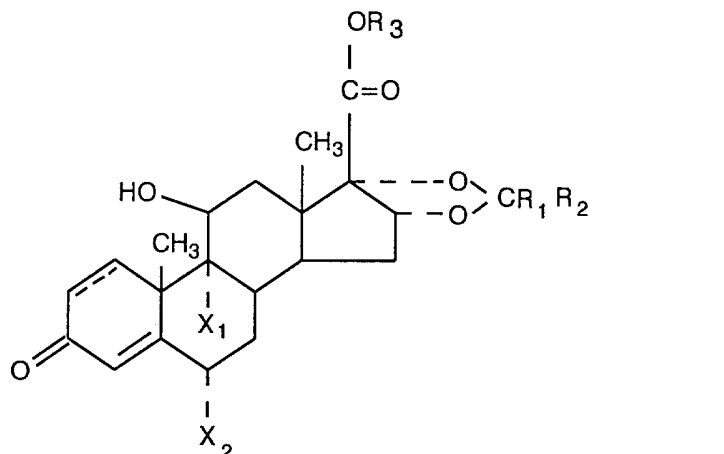
Kadangi GKS susirišimas su gliukokortikoidų receptoriumi yra būtina sąlyga jų prieš uždegiminiams ir alerginiams efektams pasireikšti, steroidų sugebėjimas prisirišti prie jų receptoriaus(ių) gali būti panaudotas kaip tinkamas metodas GKS biologiniam aktyvumui nustatyti.

Tiesioginė koreliacija tarp GKS afiniškumo receptoriui ir jų prieš uždegiminio veikimo nustatyti, naudojant ausies patinimo testą žiurkėms. (Santykis tarp cheminės struktūros surišimo su receptoriumi ir biologiniu aktyvumu kai kuriems naujiems labai aktyviems $16\alpha,17\beta$ -acetalpakeistiems gliukokortikoidams. Žiūr. E.Dahlberg, A.Thalen, R.Brattsand, J.A.Gustafsson, U.Johansson, K.Roempke, T.Saartok, Mol. Pharmakol., 25 (1984), 70).

Šis išradimas rėmėsi pastebėjimu, kad kai kurie nustatyti 3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksirūgšties esteriai pasižymi dideliu polinkiu jungtis su

gliukokortikoidiniu receptoriu. Junginiai, aprašomi išradime, gali būti panaudoti uždegimų gydymui bei uždegiminių būsenų profilaktikai.

Išradime aprašyti junginiai charakterizuojami I formule:



kurioje:

1,2 padėtis yra prisotinta arba turi dvigubą jungtį;

X_1 - vandenilis ir fluoras;

X_2 - vandenilis ir fluoras;

R_1 - vandenilis arba $C_1 - C_4$ - alkilas;

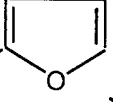
R_2 - vandenilis arba $C_1 - C_5$ - alkilas;

R_3 - yra $CR_4R_5OC(=O)R_6$ arba $CR_4R_5OC(=O)YR_6$, Y yra O;

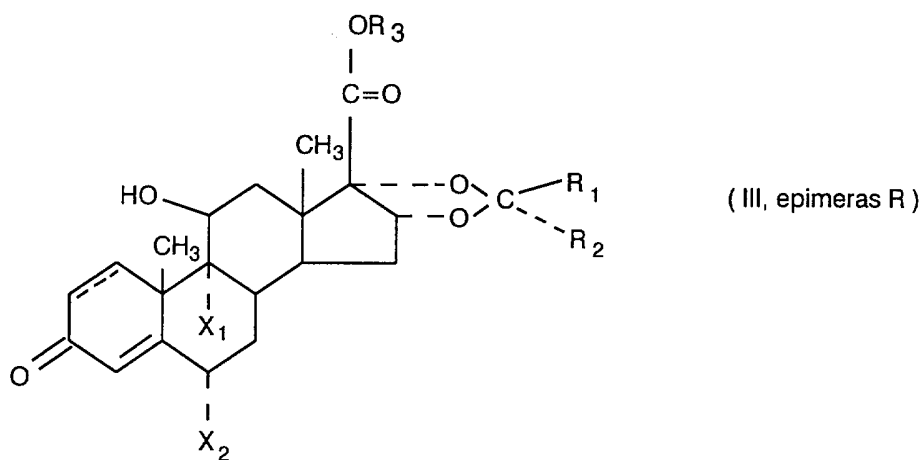
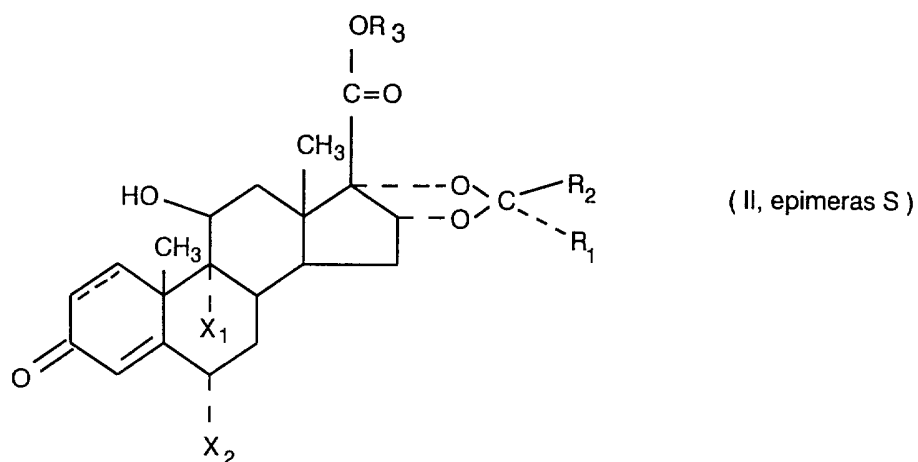
R_4 - vandenilis, $C_1 - C_5$ - alkilas arba fenilas;

R_5 - vandenilis arba metilas;

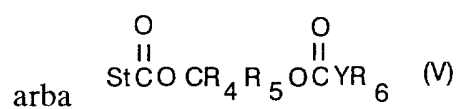
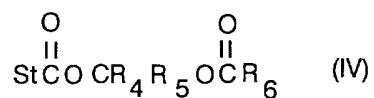
R_6 - vandenilis, tiesios arba šakotos, sočios arba nesočios $C_1 - C_3$ - angliavandenilių grandinės, $C_1 - C_4$ - alkilo grupės, pakeistos fluoru, fenilu arba

benzilo grupės, arba radikalas formulės: $-CH_2-$ , su sąlyga, kad, kai R_2 - vandenilis, tai $R_1 - C_1 - C_4$ - alkilas.

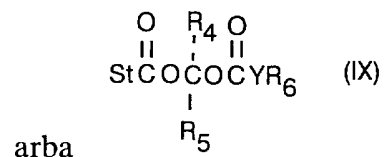
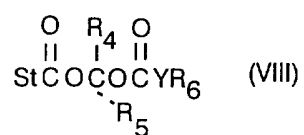
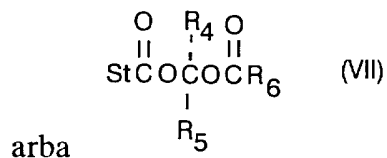
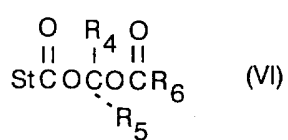
Atskirus stereoizomerinius komponentus, esančius steroido mišinyje, turinčio aukščiau nurodytą formulę (I), galima paaiškinti taip:



Individualūs stereoizomerai, egzistuojantys steroid-17 β -karboksirūgšties esterių, turinčių formules



mišinyje, kur St reiškia steroidinį fragmentą ir gali būti paaiškinami sekančiai:



II, III, VI, VII, VIII ir IX tipo diastereoizomeruose konfigūracija skiriasi tik prie vieno iš kelių asimetrinių anglies atomų. Tokie diastereoizomerai yra vadinami epimerais.

Efektyviausi šie išradime aprašyti atskiri junginiai:

1) 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, epimerų mišinys A+B ir epimeras B.

2) 1'-Izopropoksikarboniloksietil-9 α -fluor-11 β -oksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatas, epimeras B.

3) 1'-Propoksikarboniloksietil-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, epimeras B.

4) 1'-Izopropoksikarboniloksietil-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, epimerų mišinys A+B ir epimeras B.

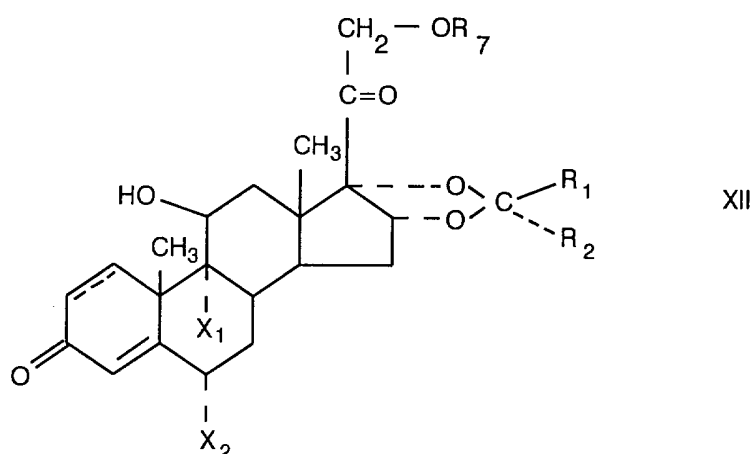
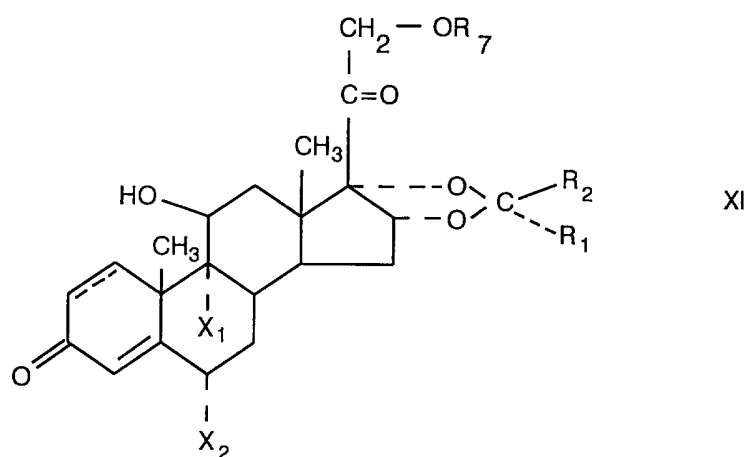
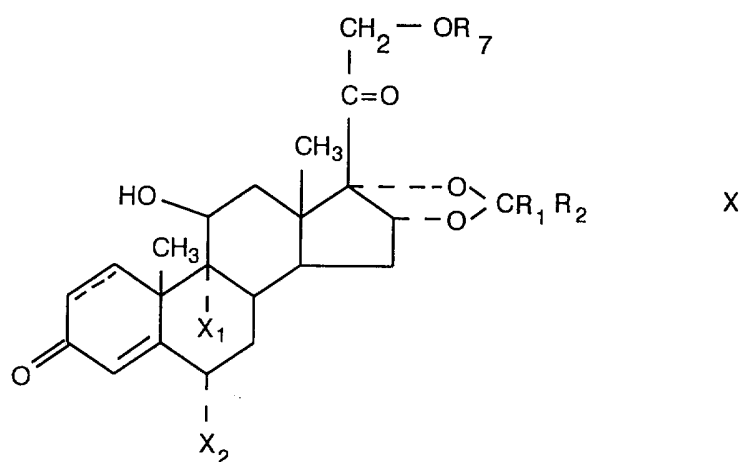
5) 1'-Acetoksietil-(20R)-9 α -fluor-11 β -oksi-16 α ,17 α -propilmetilendioksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatas, epimeras B.

6) 1'-Etoksikarboniloksietil-(22R)-9 α -fluor-11 β -oksi-16 α ,17 α -propilmetilendioksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatas, epimeras B.

7) 1'-Izopropoksikarboniloksietil-(20R)-9 α -fluor-11 β -oksi-16 α ,17 α -propilmetilendioksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatas, epimeras B.

8) 1'-Etoksikarboniloksietil-(20R)-6 α ,9 α -difluor-11 β -oksi-16 α ,17 α -propilmetilendioksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatas, epimerų mišinys A+B ir epimeras B.

Išradime aprašyti junginiai gaunami oksiduojant junginius X, XI ir XII į atitinkamą 17β-karboksirūgštį:



kuriose:

ištisinė ir pertraukta linijos reiškia viengubą arba dvigubą jungtį;

X_1 , X_2 , R_1 ir R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R_7 reiškia vandenilio arba acilo grupę, kurioje 1-10 anglies atomų išsidėstę į tiesią arba šakotą grandinę.

Toliau 17 β -karboninės rūgštys esterifikuojamos ir gaunami junginiai I-IX, kur X_1 , X_2 , R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Išradime aprašyta atitinkamų 17 β -karboksirūgščių gavimo iš junginių X, XI, XII reakcija, atliekama atitinkamame deguonį turinčiame angliavandeniliame tirpiklyje, tokiame kaip alkanolis, metanolis, etanolis. Tinkamiausi yra metanolis ir etanolis, ypatingai pirmasis. Reakcijos terpė silpnai pašarminama, dedant atitinkamą silpną neorganinę bazę, tokią kaip šarminių metalų karbonatai, pvz. natrio, ličio ar kalio karbonatas. Tinkamiausias yra pastarasis. Junginių formulės X, XI arba XII konversija į 17 β -karboksirūgštį I, II arba III ($R_3=H$) vyksta įprastoje temperatūroje, t.y. 20 - 25°C temperatūroje.

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

Junginių formulės X, XI ir XII oksidacinė 17 β -šoninės grandinės degradacija iki atitinkamų 17 β -karboksirūgščių taip pat gali būti atlikta naudojant jodo perrūgštę, natrio hipobromatą ar natrio bismutatą. Reakcija atliekama vandens ir deguoninio angliavandenilio tirpiklio mišinyje, tokiame kaip eteris. Tinkamiausi yra dioksanas ir tetrahidrofuranas, ypatingai pirmasis.

Pradinės 17 β -karboksirūgštys formulės I, II ir III ($R_3=H$) gali būti esterinamos žinomais metodais, gaunant aprašytus išradime 17 β -esterius. Pvz., 17 β -karboksirūgštis gali reaguoti su atitinkamu alkoholiu ir karbodiimidu, pvz., dicikloheksilkarbodiimidu, atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris, tetrahidrofuranas, metilo chloridas arba piridinas, geriausiai 25-100°C temperatūroje. Lygiai taip pat 17 β -karboksirūgšties druskos su šarminiais metalais, pvz., ličiu, natriu ar kaliu, su ketvirtiniais amonio junginiais, pvz., tokiais kaip trietil- arba tributilamino druskos ar tetrabutilamonis, gali reaguoti su atitinkamu alkilinančiu agentu, pvz., aciloksialkilhalogenidu ar halogenalkilkarbonatu, pageidautina poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip

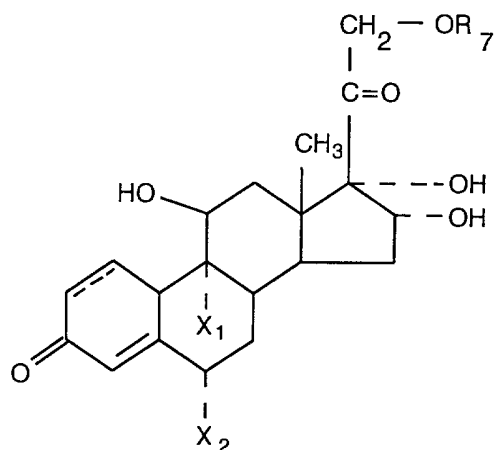
acetonas, metiletilketonas, dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, metileno chloridas ar chloroformas, aplinkoje, geriausiai 20-100°C temperatūroje. Reakcija taip pat gali būti atlikta dalyvaujant kraun-eteriui.

Susidare nevalyti steroido esterių dariniai po jų išskyrimo gryninami chromatografiškai, naudojant, pvz., LH-tipo Sephadex'ą ir atitinkamus tirpiklius, pvz., halogenintus angliavandenilius, eterius ir esterius, tokius kaip etilacetatas ar acetonitrilas.

Atskiri epimerai, susidarantys acetilinant $16\alpha, 17\alpha$ -oksigrupes ar esterinant 17β -karboksirūgštis, turi praktiškai identiškas tirpumo charakteristikas. Ryšium su tuo, tampa neįmanomas jų atskyrimas ir išskyrimas iš epimerų mišinio, naudojant įprastus stereoizomerų atskyrimo metodus, pvz., frakcinę kristalizaciją. Individualiems epimerams gauti aukščiau paminėti stereoizomeriniai mišiniai formulių I, IV ir V buvo chromatografuojami kolonėlėje. Tokiu būdu epimerai II, III, VI, VII, VIII ir IX buvo atskirti panaudojant jų skirtingą judrumą stacionarinėje fazėje. Chromatografijai tinka Sephadex LH tipo kryžmiškai surišti dekstrano gėliai, pvz., Sephadex LH-20, kombinuojant juos su atitinkamu organiniu tirpikliu - eliuentu. Firmos Pharmacia Fine Chemicals AB, Upsala, Švedija, pagamintas Sephadex LH-20 yra grūdelių pavidalo hidroksipropilintas dekstrano gėlis, kuriame dekstrano grandinės kryžmiškai surištos ir sudaro trimatį polisacharidų tinklą.

Halogeninti angliavandeniliai, pvz., chloroformas arba heptano-chloroformo-etanolio mišinys (0-50:50-100:10-1), buvo sėkmingai panaudoti kaip elientai. Tinkamiausias santykis mišinyje yra 20:20:1.

Kaip pradinės medžiagos išradime aprašytiems junginiams gauti buvo panaudoti formulių X, XI ir XII junginiai. Jie gaunami junginiams, turintiems formulę XIII:



XIII

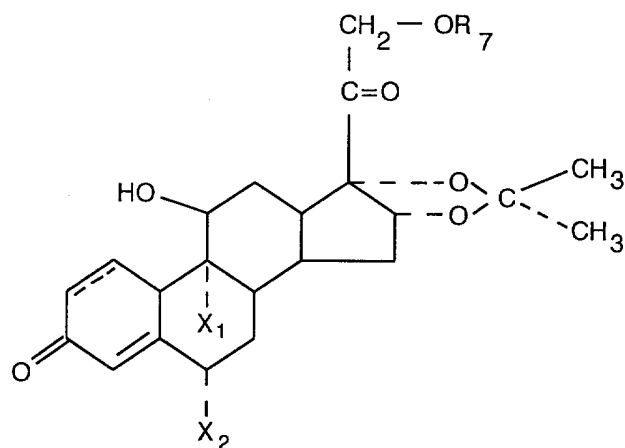
kurioje ištisinė linija ir brūkšneliai tarp C-1 ir C-2 žymi viengubą ar dvigubą jungtį, o X_1 , X_2 , ir R_7 turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguojant su aldehidais, kurių formulė:



kurioje R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Kaip aldehidai, tinkamiausi yra acetaldehidai, propanalis, butanalis, izobutanalis, pentanalis, 3-metilbutanalis, 2,2-dimetilpropanalis, heksanalis, heptanalis, oktanalis, nonanalis ir dodekanalis. Reakcija atliekama, dedant steroidą į aldehido ir rūgštinio katalizatoriaus (pvz., chloro rūgšties, p-toluensulfonrūgšties, druskos rūgšties tirpalo eteriame) tirpalą dioksane arba halogenintuose angliavandeniliuose, geriausiai metileno chloride arba chloroforme.

Junginiai X, XI ir XII taip pat gali būti gaunami peraceticiniant atitinkamus 16,17-acetonidus:



XIV

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



kurioje R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Tinkamiausi aldehidai yra acetaldehidas, propanalis, butanalis, izobutanalis, pentanalis, 3-metilbutanalis, 2,2-dimetilpropanalis, heksanalis, heptanalis, oktanalis, nonanalis ir dodekanalis. Reakcija atliekama, dedant steroidą į aldehido ir katalizatoriaus - stiprios neorganinės rūgšties - tirpalą eteriuose, geriausiai dioksane ar tetrahidrofurane, halogenintuose angliavandeniliuose, geriausiai metileno chloride arba chloroforme, aromatiniuose angliavandeniliuose, geriausiai cikloheksane, arba alifatiniuose angliavandeniliuose, geriausiai heptane arba izooktane. Pastaruoju atveju, išskiriant epimerus III ir XII, išvengiama chromatografijos stadijos.

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

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

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

Išradimas bus toliau iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

Pavyzdžiuose, atliekant preparatyvinės chromatografijos bandymus, naudotas 2.5 ml/cm² val⁻¹ srauto tekėjimo greitis. Molekuliniai svoriai visuose pavyzdžiuose nustatyti naudojant elektronų smūgio masės spektrometriją, lydymosi temperatūros - Leitz Wetzlar mikroskopą. Visos HPLC (HPLC - aukšto slėgio skysčių chromatografija) analizės atliktos Waters Bondapak C₁₈ kolonėlėje (vidinis diametras 300 x 3.9 mm), skysčio judėjimo greitis 1.0 ml/min, judanti fazė etanolis-vanduo, kurių santykis svyruoja tarp 50:50 ir 60:40, jeigu nenurodyta specialiai.

Pavyzdys 1

Šis pavyzdys aprašo (22RS)-, (22R)- ir (22S)-11β,16α,17α,21-tetrahidroksioksipregna-1,4-dien-3,20-dion-16α,17α-acetalių gavimo būdą.

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

A. Į 1.0 g 6,9-difluor-11,16,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono suspensiją 500 ml metileno chloride sudedama 0.32 ml šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir 2 ml 72% chloro perrūgšties. Reakcijos mišinys maišant paliekamas stovėti 24 val kambario temperatūroje, tada plaunamas 10% vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas.

Liekana ištirpinama etilo acetate ir nusodinama petrolio eteriu gaunant 883 mg (22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. HPLC analize nustatytas 99% grynumas ir 22S- ir 22R-epimerų santykis 16:84. Molekulinis svoris 466. (apskaičiuotas 466.4). (22RS) epimerinis mišinys chromatografuojamas Sephadex LH-20 kolonėlėje (76x 6.3 cm), kaip judančią fazę naudojant heptano-chloroformo-etanolio mišinį, 20:20:1. Frakcijos 12315-13425 ml (A) ir 13740-15690 ml (B) surenkamos ir nugarinamos, liekanos ištirpinamos metileno chloride ir nusodinamos petrolio eteriu. Iš frakcijos A gauta 62 mg (22S)- ir iš frakcijos B - 687 mg (22R)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. (22S)- epimeras: molekulinis svoris 466 (apsk. 466,5), lyd. t. 196-200⁰C. (22R)-epimeras: molekulinis svoris 466 (apsk. 466,5), lyd. t. 169-172⁰ C.

B. Į 1,0 g 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono tirpalo 500 ml metileno chlorido pridėta 0.30 ml šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir 2,0 ml 72% chloro perrūgšties. Reakcijos mišinys maišant paliekamas stovėti 24 val 33⁰C temperatūroje, ekstrahuojamas vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu, gaunant 848 mg (22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β -dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. HPLC analize nustatytas 93% grynumas ir 22S- ir 22R- epimerų santykis 12:88.

B'. Į 4.0 g 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden) bis(oksi)]pregna-1,4-dien-3,20-diono suspensiją 100 ml heptano sudedama 1.2 ml šviežiai perdistiliuoto n-butanolio ir 3.8 ml chloro perrūgšties (72%). Reakcijos mišinys paliekamas 5 val. kambario temperatūroje energingai maišant, ekstrahuojamas vandeniniu kalio karbonatu ir vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas, gaunant 4.0 g (22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono. HPLC analize nustatytas 98,5% grynumas ir 22S- ir 22R-epimerų santykis 3:97. Po dviejų perkristalinimų iš

chloroformo-petrolio eterio gauta 3,1 g 22R-epimero, kuris turėjo tik 1,1 % 22S-epimero ir 1,3% kitų priemaišų.

C. Analogiškai pavyzdyje aprašyti procedūrai, pakeitus $6\alpha,9\alpha$ -difluor-11 β , 16 $\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dioną pakeitus 11 $\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionu, 9 α -fluor- ir 6 α -fluor-11 $\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionais ar atitinkamais 16 $\alpha,17\alpha$ -acetonidais, gauti neturintys fluoro ir fluorinti nesimetriniai (22RS)-, (22R)-, (22S)-11 $\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroksipregna-1,4-dien-3,20-dion-16 $\alpha,17\alpha$ -acetaliai iš acetaldehido, propanolio, butanolio, izobutanolio, pentanolio, 3-metilbutanolio, 2,2- dimetilpropanolio, heksanolio, heptanolio, oktanolio, nonanolio ir dodekanolio.

2 Pavyzdys

A. Prednizolon-16 $\alpha,17\alpha$ -acetonidas (250 mg; 0.6 mmol) ištirpinamas 75 ml metileno chlorido. Pridedama n-butanolio (130 mg; 1.8 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.025 ml). Tirpalas maišomas prie 33°C 15 val. Geltonas tirpalas plaunamas 2 x 10 ml 10% kalio karbonatu ir 4 x 10 ml vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Išeiga 257 mg (97.7%), grynumas 91.1% (HPLC). Nesureagavusį acetonidą sudaro 7.4% priemaišų. Epimerų santykis 14.6/85.4.

B. Triamcinolon 16 $\alpha,17\alpha$ -acetonidas (0.5 g; 1.1 mmol) ištirpinamas 150 ml metileno chloride, pridedama n-butanolio (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.22 ml). Tirpalas maišomas 16 val prie 33°C. Metileno chlorido sluoksnis nupilamas į dalijamąjį piltuvą. Reakcijos kolba kelis kartus perplaunama 10 ml kalio karbonatu ir metileno chloridu. Visas tirpalas plaunamas 2 x 10ml 10% kalio karbonatu, 4 x 10 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Išeiga 438 mg (84.9%), grynumas 80.2% (HPLC). Epimerų santykis 19/81.

C. Fluocinolon $16\alpha,17\alpha$ -acetonidas (0.5 g; 1.0 mmol) ištirpinamas 150 ml metileno chlorido, pridedama n-butanolio (260 mg; 3.6 mmol) ir 70% chloro perrūgštis (0.22 ml). Mišinys maišomas prie 33°C 24 val. Metileno chlorido sluoksnis nupilamas į dalinamąjį piltuvą. Reakcijos kolba kelis kartus perplaunama atitinkamai 15 ml 10% kalio karbonatu ir metileno chloridu. Visas tirpalas plaunamas 2 x 15 ml 10% kalio karbonatu, 4 x 15 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Išeiga 513 mg (100%), grynumas 97.4%. Epimerų santykis 8.6/91.4.

3 Pavyzdys

Šis pavyzdys aprašo 11β -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]- ir (20RS)-, (20R)- ir (20S)- 11β -hidroksi- $16\alpha,17\alpha$ -alkilmetilendioksinandrosta-1,4-dien-3-on- 17β -karboks ir -4-en-3-on- 17β -karboksirūgščių gavimą.

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

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

B. Į 15.1 g jodo perrūgštis ir 16.5 ml vandens sudedama į 5,0 g fluorocinolon- $16\alpha,17\alpha$ -acetonido tirpalą 55 ml dioksane. Reakcijos mišinys maišomas kambario

temperatūroje 20 val., neutralizuojamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir nugarinamas. Liekana ištirpinta 200 ml metileno chlorido ir plaunama 8 x 100 ml 10% kalio karbonato tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinama konc. druskos rūgštimi ir ekstrahuojama 6 x 100 ml etilo acetato. Po džiovinimo tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama 400 ml etilo acetato ir nusodinama petrolio eteriu. Gaunmas 3.96 g $6\alpha,9\alpha$ -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β - karboksirūgštis, grynumas 99.5% (HPLC).

4 Pavyzdys

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

A. $6\alpha,9\alpha$ -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (600 mg) ir kalio bikarbonatas (684 mg) ištirpinami 45 ml dimetilformamido, pridedami 2 ml 1-brometilkarbonato ir reakcijos mišinys paliekamas maišant kambario temperatūroje per naktį. Užpilama 200 ml vandens ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Sujungti ekstraktai plaunami 5 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Liekana gryninama chromatografuojant Sephadex LH-20 kolonėlėje (72 x 6.3 cm), kaip judančią fazę naudojant chloroformą. Frakcija 1515-2250 ml surenkama ir nugarinama, gaunant 480 mg 1'-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. HPLC nustatytas grynumas buvo 98.1%, epimerų santykis (A/B) 48/52. Lyd.t.:246-250°C, $[\alpha]_D^{25} = 100^0$ (c = 0.214, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 554.

Iš frakcijos 4140-5100 ml gauta 250 mg junginio(B), kurio grynumas 99.0%. Lyd. t. 250-255 °C, $[\alpha]_D^{25} = +28.5^0$ (c = 0.246, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 554. Esterinės grupės metininis signalas junginyje B per 0.13 m.d. pasislinkęs į

silpnescio lauko pusę, palyginus su junginiu A, kai visas likęs spektras beveik identiškas. Elektronų masės spektrai A ir B yra identiški, išskyrus masės pikų intensyvumus. Šie spektroskopiniai skirtumai ir panašumai rodo, kad A ir B yra epimerai, susidarantys dėl chiralinio centro esterinėje grupėje.

B. 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (200 mg) ištirpinama 25 ml dimetilformamido. Tada sudedamas 1-chloretil-etilokarbonatas (100 mg), kalio bikarbonatas (70 mg) ir 18-kraun-6-eteris. Reakcijos mišinys maišomas 80°C temperatūroje 3 val., atšaldomas, užpilamas 150 ml vandens, ekstrahuojamas metileno chloridu, džiovinamas ir nugarinamas. Gautas produktas valomas taip pat, kaip ir metode A, gaunant 207 mg 1'-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas (HPLC) 98.4% ir epimerų santykis (A/B) 54/46.

C. 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (200 mg) ir 1,5-diazabiciklo[5.4.0]undekanas-5 (140 mg) suspenduojami į 25 ml benzeno ir mišinys pašildomas iki užvirimo. Sudedamas 1-brometiloetilokarbonato (175 mg) tirpalas į 5 ml benzeno ir virinama 2.5 val. Atšaldžius pridedama 50 ml metileno chlorido ir tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Gautas produktas valomas analogiškai metodui A. Gauta 207 mg 1-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas HPLC 96.4%. Epimerų santykis A/B lygus 44/56.

D. Į 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgšties (100 mg) tirpalą 25 ml acetono sudedama 175 mg α -bromdietilokarbonato ir 45 mg bevandenio kalio karbonato. Mišinys virinamas 6 val.. Atšaldytas reakcijoss mišinys išpilamas į 150 ml vandens ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas virš natrio sulfato ir nugarinamas. Gautas 65 mg kieto 1-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -

difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas HPLC 97.6%. Epimerų santykis A/B lygus 49/51.

E. 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (500 mg) ir rūgštus tetrabutilamonio sulfatas (577 mg) sudedami į 3 ml 1M natrio hidroksido. Pridedamas 435 mg 1-brometiletilkarbonato tirpalas į 50 ml metileno chlorido. Mišinys virinamas per naktį. Atskiriami du sluoksniai. Organinis sluoksnis plaunamas 2 x 10 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai Sephadex LH-20 kolonėlėje (72 x 6.3 cm), panaudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcija 1545-1950 ml surenkama ir nugarinama, liekana nusodinama petrolio eteriu iš metileno chlorido. Gauta 341 mg 1-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas HPLC 99.2%. Epimerų santykis A/B lygus 56/44.

F. 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (200 mg) ir trikaprilmetilamonio chloridas (200 mg) sudedami į 5 ml sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalą. Pridedamas 100 mg 1-brometiletilkarbonato tirpalas į 10 ml metileno chlorido. Mišinys maišomas 45 $^{\circ}$ C temperatūroje 20 val., praskiedžiamas 10 ml metileno chlorido ir išvalomas analogiškai metodui E, gaunant 254 mg 1-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas HPLC 97.4%. Epimerų santykis A/B lygus 60/40.

G. 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (200 mg), 1-brometiletilkarbonatas (135 mg) ir trietilaminas (275 mg) ištirpinami 20 ml dimetilformamido. Mišinys maišomas 80 $^{\circ}$ C temperatūroje 3 val., praskiedžiamas 200 ml metileno chlorido, plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Produktas valomas analogiškai metodui A. Gauta 69 mg 1-etoksikarboniloksietil-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-

metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato. Grynumas HPLC 97.8%. Epimerų santykis A/B lygus 48/52.

5 Pavyzdys

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

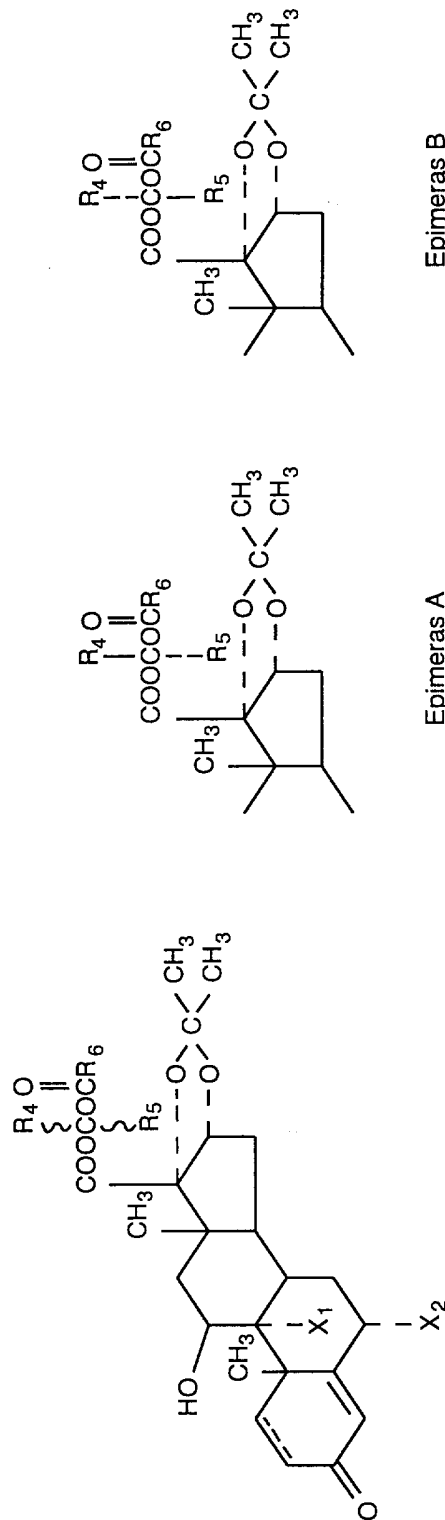
6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroksi-16 α ,17 α -[(1-metiletiliden)bis(oksi)]androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksirūgštis (500 mg) ir kalio bikarbonatas (575 mg) ištirpinami 400 ml dimetilformamido, pridedama 1 ml 1-chloretilacetato ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 40 val.. Reakcijos mišinys išpilamas į 50 ml vandens ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktas plaunamas vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama Sephadex LH-20 kolonėlėje (72 x 6.3 cm) panaudojant chloroformą kaip judančią fazę. Frakcijos 1755-2025 ir 2026-2325 ml surenkamos ir nugarinamos.

Kietas produktas iš frakcijos 1755-2025 ml toliau gryninamas chromatografuojant Sephadex LH-20 kolonėlėje (72 x 6.3 cm), naudojant kaip judančią fazę heptano-chloroformo-etanolio (20:20:1) mišinį. Frakcija 2505-2880 ml surenkama ir nugarinama. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu. Gauta 167 mg kieto produkto (A). Grynumas HPLC 99.1%. Lyd.t. 238-259°C, $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$ (c = 0.192, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 254.

Kietas produktas iš frakcijos 2026-2325 ml toliau gryninamas chromatografuojant aukščiau aprašytu būdu. Frakcija 5100-5670 ml surenkama ir nugarinama. Liekana tirpinama metileno chloride ir nusodinama petrolio eteriu. Gauta 165 mg kieto produkto (B). Grynumas HPLC 99.4%. Lyd.t. 261-265°C, $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ$ (c = 0.262, CH₂Cl₂). Molekulinis svoris 524.

A ir B junginių ^1H -BMR spektrai yra beveik identiški, išskyrus tai, kad esterinės grupės metino kvartetas pasislinkęs per 0.16 m.d junginyje B į silpnesnio lauko sritį, palyginus su junginiu A. Junginių A ir B fragmentavimo pobūdis elektronų smūgio masės spektre identiškas, neskaitant masės pikų intensyvumo. Tokie spektroskopiniai junginių A ir B parametrai rodo, kad jie yra epimerai, susidarantys dėl chiralinio centro esterinėje grupėje.

1 Lentelė



Epimeras B

Epimeras A

Pvz. Nr.	X ₁	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		Sulaikymo tūris (ml)
									apsk.	nust.	
6	H	H	fenil	H	CH ₃	A	242(skyla)	+79°	550.7	550	1665 - 1890 ¹
7	H	H	fenil	H	CH ₃	B	221(skyla)	+89°	550.7	550	1891 - 2175 ¹
8	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	A	-	+102°	534.6	534	2325 - 2580 ¹
9	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	B	-	+40°	534.6	534	3165 - 3555 ¹
10	F	H	fenil	H	CH ₃	A	249(skyla)	+73°	568.6	568	2040 - 2355 ¹
11	F	H	fenil	H	CH ₃	B	238(skyla)	+75°	568.6	568	2895 - 3285 ¹
12	F	F	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	A	262 - 70	+87°	566.6	566	2190 - 2505 ¹
13	F	F	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	B	268 - 77	+50°	566.6	566	3525 - 3990 ¹

1 Lentelė (tesinys)

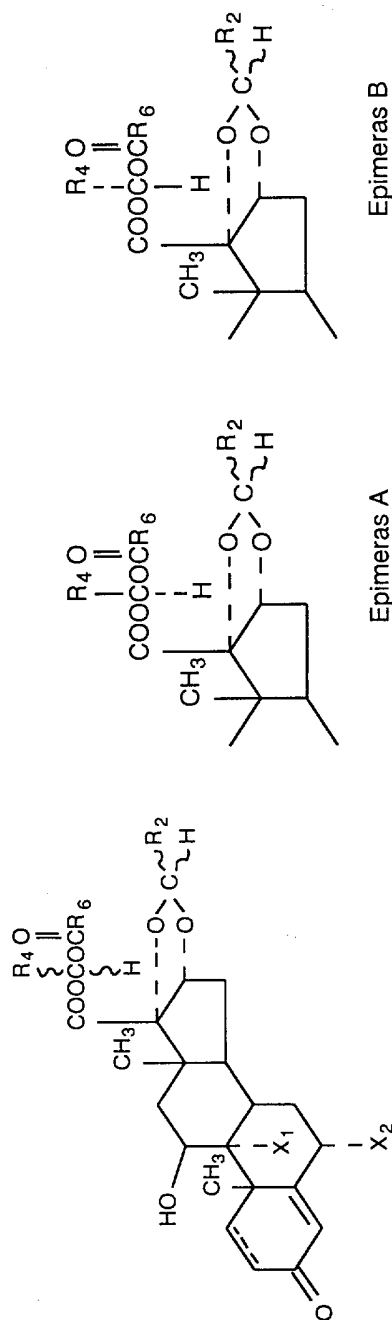
Pvz. Nr.	X ₁	X ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lyd.t., °C	$[\alpha]_D^{25}$ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
									apsk.	nust.	
14	F	F	CH ₃	H	fenil	A	224-30	+96 ⁰	586.6	586	2325-2625 ¹
15	F	F	CH ₃	H	fenil	B	259-67	+48 ⁰	586.6	586	4350-4875 ¹
16	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	130-42	+61 ⁰	538.6	583	1965-2220 ¹
17	F	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	A	184-87	+98 ⁰	564.7	564	235-280 ³
18	F	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	B	>300	+30 ⁰	564.7	564	525-630 ²
19	H	F	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A	250-53	+109 ⁰	550.6	550	1530-1770 ¹
20	H	F	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	B	230-35	+58 ⁰	550.6	550	2295-2850 ¹
21	F	F	CH ₃	H	OCH ₃	A	235-42	+102 ⁰	540.6	540	590-690 ²
22	F	F	CH ₃	H	OCH ₃	B	225-33	+31 ⁰	540.6	540	395-430 ³
23	F	F	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	A	224-31	+106 ⁰	568.6	568	410-495 ²
24	F	F	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	B	227-30	+28 ⁰	568.6	568	690-900 ²
25	F	F	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A+B	205-28	+59 ⁰	568.6	568	1365-1560 ⁵
26	F	F	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	A	210-25	+95 ⁰	568.6	568	400-475 ²
27	F	F	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	B	242-47	+31 ⁰	568.6	568	625-780 ²
28	F	F	CH ₃	H	OCH(CH ₂ CH ₃) ₂	A	226-28	+95 ⁰	596.7	596	1785-2085 ¹
29	F	F	CH ₃	H	OCH(CH ₂ CH ₃) ₂	B	183-97	+30 ⁰	596.7	596	3150-3600 ¹
30	F	F	CH ₃	H	OCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	A	217-21	+89 ⁰	610.7	610	1725-1980 ¹
31	F	F	CH ₃	H	OCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	B	207-10	+30 ⁰	610.7	610	3120-3480 ¹

1 Lentelė (tesinys)

Pvz. Nr.	X ₁	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		Sulaikymo tūris (ml)
									apsk.	nust.	
32	F	F	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	A+B	170-78	+65 ⁰	582.6	582	1290-1920 ³
33	F	F	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	A	177-79	+100 ⁰	582.6	582	255-310 ³
34	F	F	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	B	190-92	+27 ⁰	582.6	582	650-800 ²
35	F	F	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₃	A+B	208-36	+60 ⁰	596.7	596	1605-1995 ¹
36	F	F	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₃	A	248-56	+98 ⁰	596.7	596	1845-2130 ¹
37	F	F	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₃	B	226-28	+28 ⁰	596.7	596	3270-3750 ¹
38	F	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	-	-	-	568.6	568	405-460 ²

¹Sephadex LH-20 kolonėlė (76x6.3 cm), eliuentas - chloroformas-heptanas-etanolis (20:20:1).¹Sephadex LH-20 kolonėlė (87x2.5 cm), eliuentas - chloroformas-heptanas-etanolis (20:20:1).¹Sephadex LH-20 kolonėlė (85x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.¹Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.¹Sephadex LH-20 kolonėlė (71x6.3 cm), eliuentas - chloroformas.

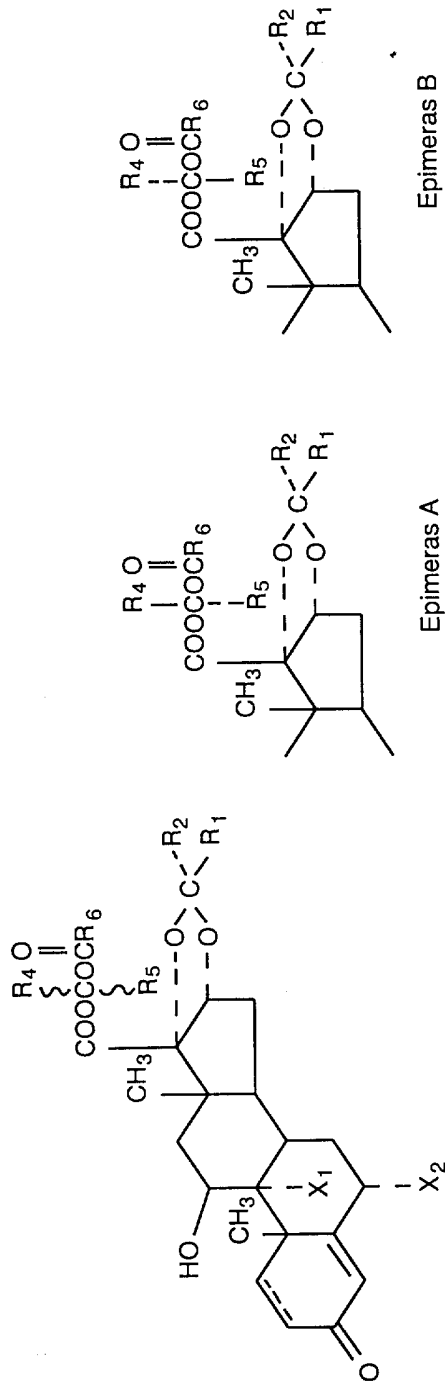
2 Lentelė



Pvz. Nr.	X ₁	X ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lyd.t., °C	[α] ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
									apsk.	nust.	
39	H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	189-92	+78°	502.6	502	1290-1665 ¹
40	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	-	63-70	+79°	488.6	488	1110-1260 ¹
41	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	192-96	+74°	530.7	530	1245-1440 ¹
42	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	-	254-58	+64°	548.7	548	1485-1800 ¹
43	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	-	40-46	+70°	546.7	546	1200-1395 ¹
44	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃	-	155-58	+67°	546.7	546	320-400 ²
45	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	163-75	+63°	532.6	532	225-285 ²
46	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	138-60	-	550.6	550	1410-1545 ¹
47	F	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A+B	160-87	-	568.6	568	1620-2175 ¹

¹Sephadex LH-20 kolonėlė (72x6.3 cm), eluientas - chloroformas.²Sephadex LH-20 kolonėlė (83x2.5 cm), eluientas - chloroformas.

3 Lentelė



Epimeras B

Epimeras A

Pvz. Nr.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epime- ras	Lyd.t., °C	[α] ²⁵ _D (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
											apsk.	nust.	
48	H	H	CH ₃	H	H	H	C(CH ₃) ₃	-	192-97	+67°	502.6	502	1650-1995 ¹
49	H	H	H	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	-	196-200	+87°	502.6	502	1305-1560 ³
50	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	C(CH ₃) ₃	-	261-67	+69°	548.7	548	1950-2100 ¹
51	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	-	255-59	+63°	548.7	548	2145-2370 ¹
52	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	A	226-31	+101°	520.6	520	1905-2175 ¹
53	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	B	232-38	+35°	520.6	520	3300-3720 ¹
54	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	A	176-88	+104°	520.6	520	430-490 ²
55	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	B	214-19	+46°	520.6	520	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	548	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	548	2850-3225 ¹

3 Lentelė (tesinys)

Pvz. Nr.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆ /YR ₆	Epimeras	Lydt., °C	[α] _D ²⁵ (c=0.2 CH ₂ Cl ₂)	Molekulinė masė		Sulaikymo tūris (ml)
											apsk.	nust.	
58	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	fenil	H	CH ₃	A	235-40	+75 ⁰	582.7	582	2100-2400 ¹
59	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	fenil	H	CH ₃	B	157-82	+75 ⁰	582.7	582	2760-3075 ¹
60	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	140-42	+77 ⁰	546.7	546	1500-1665 ¹
61	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	160-65	+69 ⁰	546.7	546	1620-1785 ¹
62	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	171-73	+66 ⁰	564.7	564	250-295 ⁴
63	F	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₃	-	161-64	+72 ⁰	564.7	564	245-290 ⁴
64	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	-	203-11	+99 ⁰	554.6	554	325-370 ⁴
65	F	F	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OC(CH ₃) ₂	-	196-209	+70 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	578.7	578	255-310 ⁵

3 Lentelė (tesinys)

Pvz. Nr.	X ₁	X ₂	R ₁	R 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		Sulaikymo tūris (ml)
											apsk.	nust.	
76	F	H	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	A	220-22	+95 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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 ⁰	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

¹Sephadex LH-20 kolonėlė (76x6.3 cm), eliuentas - chloroformas-heptanas-etanolis (20:20:1).

²Sephadex LH-20 kolonėlė (87x2.5 cm), eliuentas - chloroformas-heptanas-etanolis (20:20:1).

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

⁴Sephadex LH-20 kolonėlė (80x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.

⁵Sephadex LH-20 kolonėlė (81.5x2.5 cm), eliuentas - chloroformas.

Vaisto forma 1. Tepalas

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

Vaisto forma 2. Tepalas

Steroidas	0.025 g
Propilenglikolis	5.0 g
Sorbitano pusanttrinis oleatas	5.0 g
Skystas parafinas	10.0 g
Baltas minkštas parafinas	iki 100.0 g

Vaisto forma 3. Riebalų vandeninė emulsija

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

Vaisto forma 4. Riebalų vandeninė emulsija

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

Vaisto forma 5. Vandens riebalinė emulsija

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

Vaisto forma 6. Losjonas

Steroidas	0.025 g
Izopropanolis	0.5 ml
Karboksivinilpolimeras	3 mg
NaOH	g.s.
Vanduo	iki 1.0 g

Vaisto forma 7. Suspensija injekcijoms

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

Vaisto forma 8. Aerosolis burnos ir nosies ertmių inhaliacijoms

Steroidas, susmulkintas	0.1% svoris/svoris
Sorbitano trioleatas	0.7% svoris/svoris
Trichlorfluormetanas	24.8% svoris/svoris
Dichlortetrafluoretanas	24.8% svoris/svoris
Dichlordifluormetanas	49.6% svoris/svoris

Vaisto forma 9. Tirpalas purškimui

Steroidas	7.0 mg
Propilenglikolis	5.0 mg
Vanduo	iki 10.0 g

Vaisto forma 10. Milteliai inhaliacijoms

Želatininė kapsulė užpildoma mišiniu:

Steroidas, susmulkintas	0.1 mg
Laktozė	20 mg

Milteliai įkvėpiami, naudojant specialų prietaisą inhaliacijai.

Farmakologija.

Naujų androstan-17 β -karboninės rūgšties esterių afiniškumas gliukokortikoido receptoriui

Visi išradime aprašyti steroidai yra fiziologiškai aktyvūs junginiai. Naujų androstan-17 β -karboksirūgšties esterių afiniškumas su gliukokortikoido receptoriumi buvo panaudotas kaip modelis šių junginių potencialiam prieš uždegiminiam aktyvumui įvertinti. Jų afiniškumas receptoriui buvo palygintas su budezonidu ([22RS]-16 α ,17 α -butilidendioksi-11 β ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionu), padidinto aktyvumo gliukokortikoidu, pasižyminčiu teigiamu santykiu tarp vietinio ir sisteminio poveikių organizmui (Thalen and Brattsand, *Arzneim-Forsch*, 29, 1687-90 (1979)).

Visuose tyrimuose buvo panaudoti vieno-dviejų mėnesių amžiaus Sprague-Dawley žiurkių patinėliai. Skydliaukė išimama ir laikoma ledu atšaldytame fiziologiniame skiedinyje. Audinys homogenizuojamas Potter Elvehjem homogenizatoriuje, 10 ml buferiniame tirpale, turinčiame 20 mM Tris, pH=7.4, 10 % (svoris/tūriu) glicerino, 1 mM etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA), 20 mM natrio molibdato (NaMoO₄), 10 mM merkaptetanolio. Homogenatas centrifuguojamas 15 min esant apsisukimams 20.000 x g. Supernatanto 20.000 x g porcijos (230 μ l) inkubuojamos 0°C temperatūroje 24 val. su 100 μ l fenilmetilsulfonilfluorido (esterazės inhibitorius, galutinė koncentracija 0.5 mM), 20 μ l nežymėto "konkurento" ir 50 μ l ³H- žymėto deksametazono (galutinė koncentracija 3 mM). Surištas ir laisvas steroidai atskiriami, inkubuojant mišinį su 60 μ l 2.5% (svorio/tūrio) aktyvuota anglimi ir 0.25% (svorio/tūrio) dekstrano T70 suspensija 20 mM Tris, pH=7.4, 1 mM EDTA ir 20 mM NaMoO₄ 10 min 0°C temperatūroje. Po 10 min centrifugavimo prie 500 x g 230 μ l supernatanto buvo tirinama 10 ml Insta-Gelio, naudojant Packard scintiliacinį spektrometrą. Supernatantai buvo inkubuojami su: a) [³H] deksametazonu, b) [³H]

deksametazonu su 1000-kartiniu nežymėto deksametazono pertekliumi ir c) [^3H] deksametazonu su 0.03-300-kartiniu "konkurento" pertekliumi. Nespecifinis surišimas buvo nustatytas pridėdant 1000-kartinį nežymėto deksametazono perteklių prie [^3H]-žymėto deksametazono.

Radioaktyvumas, susirišęs su receptoriu, dalyvaujant "konkurentui", padalintas iš radioaktyvumo, susirišusio su receptoriu nesant "konkurentui" ir padaugintas iš 100, rodo žymėto deksametazono specifinio susirišimo procentą. Kiekvienai "konkurento" koncentracijai specifiškai surišto radioaktyvumo procentai pažymimi grafiškai pagal logaritminę "konkurento" koncentraciją. Gautos kreivės lyginamos 50% specifinio surišimo lygyje su budezonidu, kurio santykinis afiniškumas susirišimui (SAS) laikomas lygus 1.

4 Lentelė. Kai kurių ištirtų junginių santykinis afiniškumas surišimui su gliukokortikoidų receptoriumi

Junginys, atitinkantis pavyzdžio Nr	SAS
Budezonidas	1
4 epimeras B	0.30
5 epimeras B	0.17
25	0.39
26	0.40
27	0.50
29	0.45
32	0.25
35	0.22
38	0.04
55	0.20
64	0.05
67	0.04
69	0.44
82	0.56
84	1.03
87	0.63

Priešuždegiminio poveikio išbandymai

Vidinė trachėjos instaliacija žiurkėms Sefaldekso rutuliukais veda prie bronchų ir alveolių uždegimo. Tai iššaukia intersticinį plaučių pabrinkimą, kuris didina plaučių svorį ir uždegimą galima įvertinti kaip plaučių svorio padidėjimą lyginant su grupe, instaliuota druskos tirpalu. Plaučių pabrinkimo galima išvengti iš anksto apdorojus gliukokortikoidais, suteikiant pirmumą lokaliniam įvedimui vidine trachėjos instaliacija arba inhaliacija. Idealu, kai priešuždegiminis veikimas stebimas tiktai gliukokortikoido į plaučius įvedimo vietoje, bet ne likusiame kūne, kadangi esant tokiam ilgam apdorojimui galima gauti limituojančius terapiją sisteminius pašalinius efektus. Diferencijaciją tarp gliukokortikoido veikimo į paruošto plaučio sritį ir už tos srities galima atlikti sekančiu būdu. Sprague Dawley štamo žiurkes, sveriančias po 225 g švelniai anestezavo eteriu ir gliukokortikosteroidinį testinį preparatą 0.5 ml/kg kiekiu instaliavo tiesiai į kairiąją plautį. Po 30 min Sefadekso suspensiją (5 mg/kg) tūriui 1 mg/kg instaliavo į trachėją, tiesiai virš bifurkacijos taip, kad suspensija papuldavo kaip į kairiąją, taip ir į dešiniąją plautį. Po 20 val. žiurkes numarindavo ir išimdavo dešinią ir kairią plaučius ir juos pasverdavo atskirai. Kontrolinei grupei įšvirkšdavo nešiklį vietoj gliukokortikoido preparato ir druskos tirpalą vietoj Sefadekso suspensijos, neapdorotu preparatu pabrinkimo svorio, iššaukto Sefadeksu ir normalaus plaučio svorio nustatymui.

Kaip jau buvo nurodyta aukščiau, idealus gliukokortikoidinis preparatas privalo pasižymėti žymiai didesniu gliukokortikoidiniu aktyvumu įvedimo į plaučius vietoje, bet žemu aktyvumu kitose. Todėl pasirinktas optimalaus preparato modelis turi dideliu laipsniu blokuoti pabrinkimą išankstiniame lokaliai paruoštame kairiajame plautyje, bet pasižymėti mažu aktyvumu dešiniajame plautyje. Svarbu rasti didelį skirtumą tarp lokalaus aktyvumo (kairiojo plaučio pvz.) ir sisteminio (dešiniojo plaučio pvz.), o ne tiek svarbu paieška aukštos absoliutinės potencijos (didelis aktyvumas į 1 mg preparato), veikiant į kairiąją plautį. Naudojant testinį protokolą prinkdavo dozes, kurios kairiajame plautyje sumažindavo pabrinkimą 50% ir dabar buvo reikalingos žymiai didesnės dozės,

negu dešiniojo plaučio auglio blokavimui 50%. Pasirinktomis dozėmis lygiagrečiai tirtos 7-9 žiurkės.

Išskaičiuotos reikšmės ± 5 e.m. ir lyginamos su Stjudento testu.

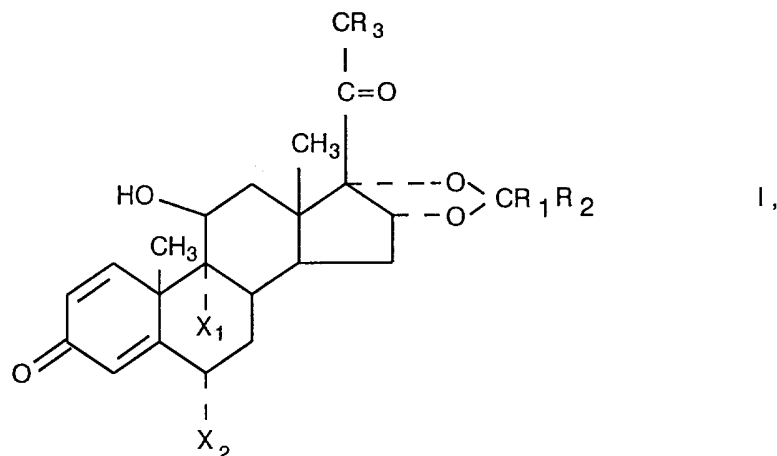
Šio tyrimo rezultatų atitinkamai Sefadeksinei kontrolinei grupei gliukokortikosteroidų testavimo rezultatai su aukščiau pateikta metodika išdėstyti 5 lentelėje. Šioje lentelėje parodyta, kad nauji junginiai, kaip nekeista, turi žemą gliukokortikoidinį aktyvumą kaip absoliutiniais, taip ir tariamais skaičiais. 26, 27, 30, 80 ir 81 pavyzdžių sąveika duoda žymiai aukštesnius terapinius ryšius (ryšys tarp ED_{50} sisteminiam ir lokaliniam aktyvumui, atitinkamai), negu tie, kurie užregistruoti budezonidui. Budezonidas neduoda diferenciacijos tarp lokalinio ir sisteminio aktyvumų.

Lentelė 5. Pasiskirstymas tarp lokalinio ir sisteminio gliukokortikoido aktyvumo

Jungtis ir pavyzdžio Nr.	Lokalinė potencija kairiajam plaučiui, ED_{50} , mg/kg	Sisteminė potencija dešiniajam plaučiui, ED_{50} , mg/kg	Terapinis santykis (ED_{50} dešinio plaučio)/(ED_{50} kairiojo plaučio)
Budezonidas	0.15	0.15	1
25	3.4	>10	>3
26	7.6	15	2
27	1.3	10	>8
29	15.0	>15	1
32	1.5	6	4
35	10.0	>30	>3
82	1.3	23	18
84	<0.3	10	>33

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

16 α ,17 α -acetal pakeistos androstan-17 β -karboksirūgšties esteriai, turintys I formulę:



1,2-padėtyse yra prisotinta arba dviguba jungtis;

X₁ - vandenilis arba fluoras;

X₂ - vandenilis arba fluoras;

R₁ - vandenilis arba C₁ - C₄ - alkilas;

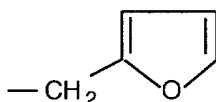
R₂ - vandenilis arba C₁ - C₄ - alkilas;

R₃ - grupė: CR₄R₅OC(O)R₆ arba CR₄R₅OC(O)YR₆, Y yra O;

R₄ - vandenilis arba C₁ - C₅ - alkilas arba fenilas;

R₅ - vandenilis arba metilas;

R₆ - vandenilis, linijinė arba šakota, soti arba nesoti C₁ - C₃ - angliavandenilių grandinė, C₁ - C₄ - alkilas, pakeistas fluoru, fenilas, benzilas arba radikalas formulės



su sąlyga, kad kai R₂ vandenilis, tai R₁ - C₁ - C₄ - alkilas, arba jų stereoizomerai, pasižymintys priešūždegiminiu aktyvumu.