

(19)



(10) **LT 3983 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patent numeris: **3983**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07C 401/00**  
**A61K 31/59**

(21) Paraiškos numeris: **IP1536**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **PCT/DK 90/0036, 1990 02 13**  
**SU 5001741, 1991 08 22**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8904154, 1989 02 23, GB**

(72) Išradėjas:

**Martin John Calverley, DK**  
**Kai Hansen, DK**  
**Lise Binderup, DK**

(73) Patent savininkas:

**LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S, Industriparken 55,**  
**DK-2750 Ballerup, DK**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**

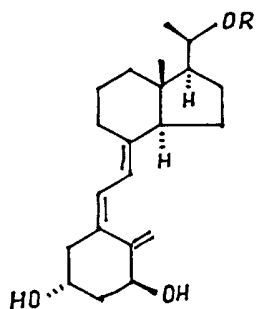
---

(54) Pavadinimas:

**Nauji vitamino D analogai, jų gavimo būdas, tarpiniai junginiai ir farmacinė kompozicija**

(57) Referatas:

Šis išradimas skirtas junginiams, kurių formulė I:



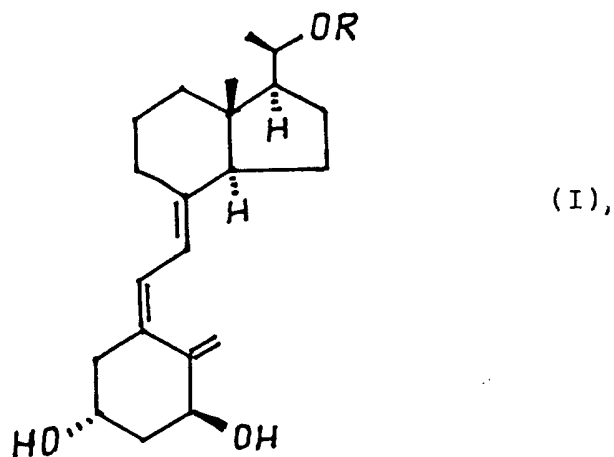
(I).

kurioje R yra alkilo grupė, kurioje yra nuo 4 iki 12 anglies atomų, kurioje, kaip pakaitas, gali būti ir hidroksilo grupė; I formulės junginių dariniams, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių yra paverstos į -O- acilo arba -O-gliukozilo grupes arba į fosforo esterio grupes; tokios pakeistos hidroksilo grupės yra hidrolizuojamos *in vivo* tiek grynu pavidalu, tiek ir mišiniuose.

Šie junginiai randa pritaikymą, medicinoje arba veterinarijoje, t. y. esant autoimuniniams susirgimams, įskaitant cukrinį diabetą, arterinei hipertonijai, uždegiminėms ligoms, tokioms kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ir ligoms, kurioms charakteringa patologinė ląstelių diferenciacija ir/arba ląstelių proliferacija, ir/arba imuninės sistemos disbalanso profilaktikai ir gydymui.

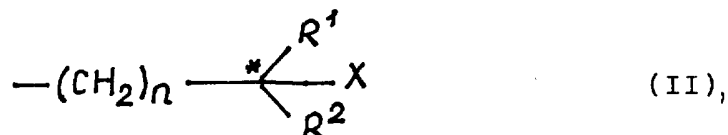
Šis išradimas skirtas anksčiau nežinomai junginių klasei, kurioje pastebimas imunomoduliuojantis efektas, o taip pat jie labai sumažina ir leidžia išvengti tam tikrų ląstelių, įskaitant vėžines ir odos ląsteles, proliferacijos; farmaciniams preparatams, į kuriuos įeina šie junginiai; tokių preparatų standartinėms dozėms ir šių preparatų panaudojimui autoimuninių sutrikimų, įskaitant cukrinį diabetą, arterinę hipertonią, uždegiminius susirgimus, tokius kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ir ligų, kurioms charakteringa patologinė ląstelių diferenciacija ir/arba proliferacija, ir/arba imuninės sistemos disbalansas, profilaktikai ir gydymui.

Šio išradimo junginiai turi bendrą formulę I:



kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 4 iki 12 anglies atomų, kurioje gali būti hidroksilo pakaitas.

Geriausia, kai R yra grupė, kurios formulė II:



kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 7,  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$ , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilis, žemesnysis cikloalkilas, žemesnysis alkilas arba abu radikalai kartu su anglies atomu (II formulėje pažymėtu žvaigždute), prie kurio yra X,  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$ , gali sudaryti ciklinio angliavandenilio žiedą  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ , o X yra vandenilis arba hidroksilas.

Šio išradimo kontekste terminas "žemesnysis alkilas" yra tiesios arba šakotos grandinės, soti arba nesoti anglies atomų grandinė, kurios ilgis yra nuo 1 iki 5 anglies atomų, o terminas "žemesnysis cikloalkilas" - sotus arba nesotus karbociklinis žiedas  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ .

Kaip matyti iš I ir II formulių, priklausomai nuo R, X,  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$ , šio išradimo junginiai gali būti kelių diastereoizomerinių formų (pavyzdžiui, R arba S konfigūracijos prie žvaigždute pažymėto anglies atomo). Išradimas apima tiek atskirus visus šiuos diastereoizomerus, tiek ir diastereoizomerų mišį-

**LT 3983 B**

nius. Be to, išradimas apima ir I formulės darinius, kuriuose viena arba kelios hidroksilo grupės yra blokuotos, kurios in vivo gali vėl virsti hidroksilo grupėmis ("biogrįžtami dariniai arba I formulės vaistų pirmtakai").

Terminas "biogrįžtami dariniai arba I formulės vaistų pirmtakai" apima, bet neapsiriboja, I formulės junginius, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių yra paverstos į O-acilo arba O-gliukozilo grupes, arba fosfatinį esterį; šios grupės yra hidrolizuojamos in vivo.

I formulės junginiai, kuriuose R radikale nėra OH grupės, yra kito tipo vaistų pirmtakai. Tokie junginiai in vivo yra palyginus neaktyvūs, tačiau kada juos naudoja pacientas, dėl fermentinės hidrolizės virsta į aktyvius I formulės junginius.

Pastaruoju metu buvo parodyta, kad  $1\alpha,25$ -dihidroksi-vitaminas  $D_3$  ( $1,25(OH)_2D_3$ ) yra efektyvus ir/arba gamina interleukinus, todėl potencialiai galima naudoti šį junginį, gydant ligas, kurioms būdinga imuninės sistemos disfunkcija, pavyzdžiui, autoimuninius sutrikimus ir transplantantų atmetimą. Be to,  $1,25(OH)_2D_3$  galima gydyti kitas būsenas, kurioms charakteringas patologinis interleukino-I susidarymas, pavyzdžiui, uždegiminius susirgimus, tokius kaip reumatinis artritas.

Taip pat buvo parodyta, kad  $1,25(OH)_2D_3$  gali skatinti ląstelių diferenciaciją ir inhibuoti per daug didelę ląstelių proliferaciją, ir buvo padaryta prielaida, kad šie junginiai gali būti naudingi gydant ligas, charakterizuojamas patologine ląstelių proliferacija ir/arba ląstelių diferenciacija, tokias kaip vėžys ir psoriazė.

Taip pat siūloma panaudoti  $1,25(OH)_2D_3$  arterinės hipertenzijos ir cukrinio diabeto gydymui.

**LT 3983 B**

Tačiau tokio  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  terapinio panaudojimo galimybes labai riboja šio hormono žinomas potencialus poveikis į kalcio apykaitą; padidintos kraujo koncentracijos gali sukelti stiprią hiperkalcemiją. Taigi šis junginys ir jo potencialūs sintetiniai analogai nepilnai tenkina visus vaistams keliamus reikalavimus, gydant, pavyzdžiui, psoriazę, vėžį arba imuninius susirgimus, kurių atveju reikalingas ilgalaikis vaisto naudojimas ir palyginus didelės dozės.

Žinoma keletas vitamino  $\text{D}_3$  oksa-analogų. N.Hubader ir kt., Chem. Pharm. Bull., 34, 2286 (1986) darbe aprašomi  $1\alpha,25$ -dihidroksi-20-oksa-21-norvitaminas  $\text{D}_3$  ir  $1\alpha$ -hidroksi-20-oksa-21-norvitaminas  $\text{D}_3$ .  $1\alpha,25$ -dihidroksi-22-oksavitaminas  $\text{D}_3$  ir 25-dihidroksi-22-oksavitaminas  $\text{D}_3$  aprašyti E. Murayama ir kt., Chem. Pharm. Bull., 34, 4410 (1986), J. Abe ir kt., FEBS Letters, 226, 58 (1987) darbuose ir paraiškoje Europos patentui Nr. 184112, o  $1\alpha,25$ -dihidroksi-23-oksavitaminas  $\text{D}_3$  aprašytas paraiškoje Europos patentui Nr. 78704.

Bandymai in vitro parodė, kad kai kurie iš šių junginių gali turėti privalumų, palyginus su  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Pavyzdžiui,  $1\alpha,25$ -dihidroksi-22-oksavitaminas  $\text{D}_3$ , palyginus su  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , turi tik 1/14 dalį giminingumo viščiukų citozolinių receptorių atžvilgiu, mažiau panašus, palyginus su  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , žmogaus mieloidinės leukemijos (HL-60) ląstelių linijos receptorių atžvilgiu ir yra labai aktyvus, mažinant HL-60 ląstelių diferenciaciją.

Priešingai šio išradimo junginiams, aukščiau minėtų 22-oksa-junginių konfigūracija 20-je padėtyje yra S-konfigūracija.

Vitamino D analogo vertingumas aukščiau minėtų panaudojimų atveju priklauso ne tik nuo tinkamo giminingumo atitinkamiems re-

## LT 3983 B

ceptoriams santykio, palyginus su žarnyno receptoriu, bet ir nuo junginio pakitimų organizme.

Dabar yra nustatyta, kad šio išradimo junginiai pasižymi tinkamu selektyvumu receptoriaus surišimo atžvilgiu ir tuo pačiu metu yra labai biologiškai tinkami bei stabilūs cheminiu ir metaboliniu požiūriais.

Junginių selektyvumą iliustruoja tas faktas, kad apart jų didelio giminingumo vėžinių ląstelių receptoriui (analogiško arba žymiai didesnio, negu atitinkamas  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  rodiklis), koncentracija, kurios reikia sumažinti žmogaus monocitinių ląstelių linijos diferenciacijai, yra ta pati arba žymiai mažesnė, negu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , kurios reikia, norint pasiekti tą patį efektą, o jų susirišimo giminingumas žarnyno receptoriaus atžvilgiu yra mažesnis, negu atitinkamas  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  rodiklis. In vivo bandymuose su žiurkėmis, junginiai yra mažiau aktyvūs, negu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  šlapimo hiperkalcinavimo ir hiperkalcemijos požiūriu.

Dėl šios priežasties šio išradimo junginiai ypatingai tinka tiek vietiniam, tiek ir sisteminiam gydymui ir profilaktikai tiek žmonių, tiek ir gyvulių susirgimų, t.y. tokių, kuriems charakteringa pataloginė ląstelių proliferacija ir/arba ląstelių diferenciacija, kaip tam tikri dermatologiniai susirgimai, įskaitant psoriazę, ir tam tikros vėžio formos, pavyzdžiui, leukemija ir mielofibrozę, bei ligų, kurioms charakteringi imuninės sistemos balanso sutrikimai, pavyzdžiui, autoimuninės ligos arba AIDS, ir tokiems atvejams, kuriuose reikalingas imuninis slopinimas, kaip pavyzdžiui, transplantacijos atvejais, o taip pat gydant aknę, cukrinį diabetą, arterinę hipertonią ir uždegiminius susirgimus, tokius kaip reumatinis artritas ir astma.

Kadangi šio išradimo junginiai gali sukelti plaukų folikulo ląstelių diferenciaciją, jie gali būti panaudojami gydant alopeciją (nuplikimą).

I formulės junginiai gali būti gaunami žinomu būdu iš I D-darinio (arba jo 20R -izomero (Tetrahedron, 43, 4609 (1987)) pagal 1-je schemoje pavaizduotą metodą. Pavyzdžiui, oksidinant 1 van Rheenen (Tetrahedron Letters, 1969, 985) metodu, gaunamas ketonas 2, kuris redukuojamas į 20R-alkoholį. Panaudojant tinkamą chiralinį reduktorių, gali būti gautas labai stereoselektyvus 3 junginys, bet paprastai 3 junginys gaminamas, redukuojant 2 junginį  $\text{NaBH}_4$ , ir minimalus atitinkamo 20S-alkoholio kiekis atskiriamas chromatografiškai. O-alkilintas 3 junginys (III) gaunamas, veikiant šarminėse sąlygose junginiu, kurio bendra formulė  $\text{Z-R}^3$ , kurioje Z yra atskylanti (galinė) grupė, tokia kaip halogenas (Cl, Br arba J), arba p-toluolsulfoniloksigrupė, arba metansulfoniloksigrupė, o  $\text{R}^3$  yra R (pagal I formulę), arba, esant reikalui, radikalas, kuris gali būti paverstas į R bet kurioje iš patogių tolimesnių stadijų (arba keliose stadijose). Iš to seka, kad  $\text{R}^3$  III, IV, V ir VI junginiuose nebūtinai turi tą pačią reikšmę sintezės stadijų sekoje.  $\text{R}^3$  pavertimas į R gali būti vykdomas per kelias stadijas, į kurias gali įeiti ir molekulos labilios trieninės sistemos laikina apsauga. Šalia tokios reikiamos modifikacijos šoninėje grandinėje ( $\text{R}^3$ ), III junginio pavertimas į I apima fotoizomerizacijos ir desililimo stadijas, analogiškas stadijoms, naudojamoms kitų vitamino D analogų sintezės paskutinėse stadijose (žr. Europos patentą Nr. 0 227 826).

Šoninės grandinės įvedami blokai  $\text{R}^3\text{Z}$  yra arba žinomi junginiai (kai kurie iš jų aprašyti paraiškoje tarptautiniam patentui



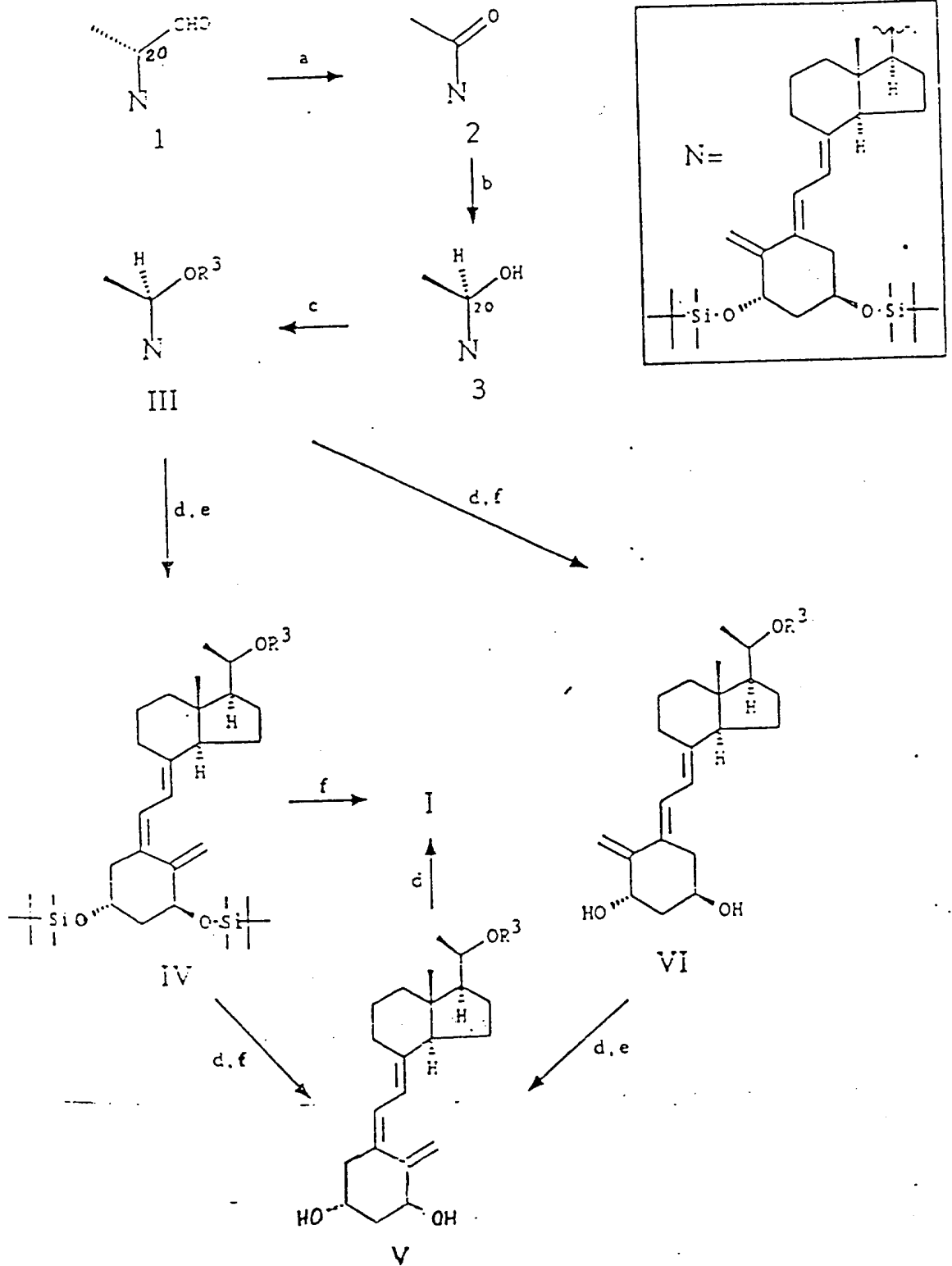
PCT/DK 89/00079) arba gali būti sintezuoti analogiškai kaip aprašyta PCT/DK 89/00079.  $R^3$  paprastai yra toks pats, kaip II formulėje, kurioje X yra blokuota OH grupė, pavyzdžiui, tetrahidropiraniiloksigrupė arba trialkilsililoksigrupė. (Bet kokie tokie  $R^3Z$  tetrahidropirano eteriai, aprašyti PCT/DK 89/00079, lengvai gaunami iš atitinkamo alkoholio).

Šiame išradime naudojami tokie standartiniai sutrumpinimai: Me = metilas, Et = etilas, Pr = propilas,  $Pr^i$  = izopropilas,  $Bu^t$  = tret.-butilas, THP = tetrahidro-4H-piran-2-ilas, THF = tetrahidrofuranas, T = p-toluolsulfonilas, TBA = tetra-(n-butil)-amonis.

#### Pastabos 1 schemai

- a) oksidinimas, pavyzdžiui, panaudojant  $O_2$ ,  $Cu(AcO)_2$ , 2,2'-bipiridilą ir 1,4-diazabiciklo/2.2.2/oktaną, kaip katalizatorių;
- b) redukcija (pavyzdžiui, panaudojant  $NaBH_4$ );
- c) alkilinimas, panaudojant šoninės grandinės fragmentą  $R^3-Z$ , esant bazei (pavyzdžiui, KOH,  $KOBu^t$  arba KH, be katalizatoriaus arba su juo (pavyzdžiui, 18-kraun-6) tirpiklyje, pavyzdžiui, tetrahidrofurane;
- d) nebūtina (papildoma) šoninės grandinės grupių modifikacija;
- e) izomerizacija, panaudojant  $h\nu$ -tripletinį sensibilizatorių, pavyzdžiui, antraceną;
- f) apsauginės grupės atskėlimas, panaudojant  $TBA^+F^-$  arba HF.

## 1 s c h e m a



**LT 3983 B**

Reikia pažymėti, kad nors nurodytuose tarpiniuose junginiuose gali būti blokuotos hidroksilo grupės, pavyzdžiui, tret.-butildimetilsililo esteriai, šis išradimas apima ir gerai žinomų alternatyvių blokuotų hidroksilo grupių (analogiškų aprašytoms T. W. Green "Protective Groups in Organic Synthesis, Willey, New York, 1981) panaudojimą, o taip pat ir alternatyvias apsauginių grupių atskėlimo reakcijas.

Kaip jau buvo minėta, numatoma šiuos junginius panaudoti farmacinėse kompozicijose, skirtose žmogaus ligų gydymui ir veterinarijoje.

Reikiamas I formulės junginio (toliau vadinamo veikliąja medžiaga) kiekis, kurio reikia terapiniam efektui pasiekti, sa-vaime aišku, kinta priklausomai nuo vartojimo būdo. Šio išradimo junginiai gali būti vartojami parenteriniu būdu, leidžiami į sąnarius, enteriniu bei vietiniu būdu. Enterinio vartojimo atveju jie yra gerai absorbuojami, ir šis būdas yra tinkamiausias, gydant sisteminius susirgimus. Gydant dermatologinius susirgimus, pavyzdžiui, psoriazę, geriausiai tinka vietinis arba enterinis būdas.

Gydant respiratorines ligas, tokias kaip astma, tinkamiausia vaistinė forma yra aerozolis.

Nors veiklioji medžiaga gali būti naudojama ir viena (kaip cheminis junginys), pageidautina, kad ji būtų farmacinėje kompozicijoje. Paprastai veikliosios medžiagos kiekis yra nuo 1 m.d. iki 0,1 % farmacinės kompozicijos kiekio.

Terminas "standartinė dozė" reiškia vienkartinę dozę, kurią gali vartoti pacientas, ir kuri gali būti greitai priimama ir išfasuota, kaip fiziškai ir chemiškai stabili standartinė dozė, į kurią įeina vien tik veiklioji medžiaga, arba jos miši-

**LT 3983 B**

nys su kietais arba skystais farmaciniais skiedikliais arba nešėjais.

Į šio išradimo kompozicijas, naudojamas tiek veterinarijoje, tiek ir žmonių gydymui, įeina veiklioji medžiaga kartu su farmaciškai tinkamais nešėjais ir, esant reikalui, kitais terapiniais ingredientais. Nešėjas turi būti "tinkamas" ta prasme, kad jis turi būti suderinamas su kitais kompozicijos ingredientais ir neturi būti kenksmingas pacientui.

Pavyzdžiui, šios medžiagos į kompozicijas įeina tinkamoje oraliniam, rektaliniam, parenteriniam (įskaitant įvedimą po oda, į raumenis ir į veną), įvedimui į sąnarius ir vietiniam naudojimui formoje.

Paprastai kompozicijose yra standartinė dozė, ir jos gali būti gaminamos bet koku, farmacijoje gerai žinomu būdu. Visi šie būdai apima veikliosios medžiagos sumaišymą su nešėjais, kuriuos sudaro vienas arba daugiau pagalbinių ingredientų. Paprastai kompozicijos gaminamos, maišant veikliąją medžiagą su skystu arba gerai susmulkintu kietu nešėju arba vienu metu su dviem nešėjais, o po to, jeigu reikia, produktui suteikiama reikiama vaisutinė forma.

Šio išradimo kompozicijos, skirtos oraliniam vartojimui, gali būti diskretinių elementų, tokių kaip kapsulės, milteliai, tabletės arba paplotėliai, formoje (kiekviename iš šių vienetų yra tam tikras veikliosios medžiagos kiekis); miltelių arba granulių formoje, tirpalų arba suspensijų vandenyje arba kitokiame skystyje formoje arba emulsijų tipo alyva/vandenyje arba vanduo/alyvoje formoje. Veiklioji medžiaga taip pat gali būti naudojama boliusų (rutuliukų), elektuarijų (košelės) arba pastos formoje.

Tabletės gali būti gaminamos, presuojant arba išlydant veikliąją medžiagą, reikalui esant, su vienu arba daugiau reikiamų ingredientų. Presuotos tabletės gali būti gaminamos, presuojant atitinkamu įrenginiu veikliąją medžiagą, kuri laisvai juda, kaip, pavyzdžiui, miltelius arba granules, reikalui esant, pagamintas su rišikliu, tepalu, inertiniu skiedikliu, paviršiaus aktyviu arba disperguojančiu priedu.

Kompozicijos, skirtos rektaliniam vartojimui, gali būti gaminamos žvakučių pavidalu, į kurias įeina veiklioji medžiaga ir nešėjas, toks kaip kakao sviestas; arba medžiaga naudojama klizmomoms.

Į kompozicijas, skirtas parenteriniam vartojimui, paprastai įeina sterilūs veikliosios medžiagos ir vandens arba aliejaus mišiniai; vandens tirpalų atveju pageidautina, kad jie būtų izotoniniai paciento kraujo atžvilgiu.

Kompozicijos, skirtos įvedimui į sąnarius, gali būti sterilūs veikliosios medžiagos tirpalai vandenyje arba mikrokristalinėje formoje, pavyzdžiui, mikrokristaliukų suspensijos. Gali būti naudojamos taip pat kompozicijos su biologiškai skaldomais polimerais, skirtos veikliosios medžiagos įvedimui tiek į sąnarius, tiek ir vartojimui oftalmologijoje.

Kompozicijos, skirtos vietiniam vartojimui, apima skystus arba pusiau skystus sąstatus, tokius kaip linimentai, losjonai, kompresai, aliejus/vandenyje arba vanduo/aliejuje tipo emulsijos, tokios kaip kremai, tepalai arba pastos; arba tirpalus ir suspensijas, tokias kaip lašai.

Astmos gydymui gali būti naudojamos miltelių inhaliacijos, savaime išiskverbiantios arba įpurškiamos kompozicijos, disperguojamos įpurškiant purškikliu arba pulverizatoriumi. Pageidautina,

kad dispergavimo atveju kompozicijos dalelių dydis būtų nuo 10 iki 100 mikronų.

Tokios kompozicijos yra pačios tinkamiausios (labai smulkių miltelių formoje) plaučių ligų gydymui. Savaime įsiskverbiančių tirpalų ir įpurškiamų kompozicijų atveju efektas pasiekiamas arba naudojant vožtuvą, kuris turi reikiamas įpurškimo charakteristikas (t.y. gali įpurkšti reikiamo dydžio daleles) arba veiklioji medžiaga įvedama suspenduotų kontroliuojamo dydžio dalelių pavidalu. Tokios įsiskverbiančios kompozicijos gali būti arba kompozicijos, kuriose veiklioji medžiaga disperguojasi tirpalo arba suspensijos lašelių pavidalu, arba kompozicijos, kurios pačios disperguojasi.

Pageidautina, kad į savaime įsiskverbiančias miltelių pavidalo kompozicijas įeitų kietos veikliosios medžiagos disperguotos dalelės ir skystas propelentas, kurio virimo temperatūra atmosferos slėgyje yra mažesnė už 18 °C. Skystas propelentas gali būti bet koks žinomas propelentas, naudojamas medicinoje priėmimui į vidų, ir gali būti vienas arba daugiau C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilangliavandenilių arba halogenintų C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilangliavandenilių arba jų mišiniai; ypač tinka chlorinti ir fluorinti C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilangliavandeniliai. Paprastai propelentas sudaro nuo 45 iki 99,9 kompozicijos svorio procentų, o veiklioji medžiaga - nuo 1 m.d. iki 0,1 kompozicijos svorio %.

Be aukščiau minėtų ingredientų, į šio išradimo kompozicijas gali įeiti vienas arba daugiau papildomų ingredientų, tokių kaip skiedikliai, buferiai, aromatizuojančios medžiagos, rišikliai, paviršiaus aktyvios medžiagos, kietintojai, tepalai, apsaugančios medžiagos (stabilizatoriai), pavyzdžiui, metilhid-

roksibenzoatas, (įskaitant antioksidantus), emulguojančios medžiagos ir pan.

Be to, į kompozicijas gali įeiti ir kiti terapiškai aktyvūs junginiai, paprastai naudojami, gydant aukščiau minėtus susirgimus.

Šis išradimas taip pat apima pacientų, sergančių viena iš aukščiau minėtų patologijų, gydymo kurso metodą; į šį metodą įeina vieno arba daugiau I formulės junginių efektyvaus kiekio, vienos medžiagos arba kartu su viena arba daugiau kitų terapiškai aktyvių junginių, paprastai naudojamų, gydant minėtas patologijas, panaudojimas.

Gydymas minėtais junginiais ir/arba papildomais terapiškai aktyviais junginiais gali būti vienalaikis arba su pertraukomis.

Gydant sisteminius susirgimus, I formulės junginio paros dozės gali būti nuo 0,1 iki 100  $\mu\text{g}$  ( $10^{-6}$  g), geriausia nuo 0,2 iki 25  $\mu\text{g}$ . Gydant dermatologinius susirgimus vietiniu būdu, vartojami tepalai, kremai arba losjonai, kuriuose I formulės junginio yra nuo 1 iki 100  $\mu\text{g/g}$ . Oraliniam vartojimui skirtos kompozicijos gaminamos geriausia tablečių, kapsulių arba lašų vaistinėje formoje, kurių standartinėje dozėje yra nuo 0,05 iki 50  $\mu\text{g}$ , geriausia nuo 0,1 iki 25  $\mu\text{g}$  I formulės junginio.

Toliau išradimo aprašyme duodami pavyzdžiai, neribojantys išradimo apimties.

#### Paruošiamieji bandymai ir pavyzdžiai

##### B e n d r i e j i p r i n c i p a i

I formulės junginių pavyzdžiai duoti 1-je lentelėje.

Tarpinių junginių pagal 1 schemą formulės, atitinkančios paruošiamuosius bandymus, duotos 2-je lentelėje.

1 lentelė

I formulės junginių pavyzdžiai (R duoti II-je formulėje)

Junginio numeris	Pavyzdžio numeris	II formulė			
		n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
101	2	1	H	Pr <sup>i</sup>	OH
102	3	2	Me	Me	OH
103	12	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		OH
104	11	3	H	H	OH
105	4	3	Me	Me	OH
106	5	3	Et	Et	OH
107	9	3	Pr	Pr	OH
108	10	4	Me	Me	H
109	1	4	Me	Me	OH
110	6	4	Et	Et	OH
111	7	5	H	H	OH
112	8	5	Me	Me	OH
113	13	6	Me	Me	OH



Junginio numeris	Paruošiamojo bandymo nu- meris	Formulė	
		Tipas (žr. 1 schemą)	R <sup>3</sup>
1	2	3	4
4	11	III	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CMe}_2$
5	33	III	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CHMe}_2$
6	9	III	$-\text{CH}_2-\text{CH}[\text{OSi}(\text{Me})_2\text{Bu}^t]\text{CHMe}_2$
7	12	III	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{OH})\text{Me}_2$
8	37	III	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{OH})-\overbrace{(\text{CH}_2)_4}^{\quad\quad\quad}-\text{CH}_2$
9	31	III	$-(\text{CH}_2)_4-\text{OSi}(\text{Me}_2)\text{Bu}^t$
10	15	III	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Me}_2$
11	14	III	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Et}_2$
12	26	III	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Et}_2$
13	32	III	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Pr}_2^n$
14	3	III	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Me}_2$
15	18	III	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
16	19	III	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Et}_2$
17	22	III	$-(\text{CH}_2)_6-\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t$
18	28	III	$-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
19	39	III	$-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
20	35	IV	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CHMe}_2$
21	13	IV	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{OH})\text{Me}_2$
22	38	IV	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{OH})-\overbrace{(\text{CH}_2)_4}^{\quad\quad\quad}-\text{CH}_2$
23	36	IV	$-(\text{CH}_2)_4-\text{OSi}(\text{Me}_2)\text{Bu}^t$

2 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4
24	26	IV	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Me}_2$
25	17	IV	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Et}_2$
26	27	IV	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Et}_2$
27	34	IV	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Pr}_2$
28	25	IV	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
29	24	IV	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Et}_2$
30	23	IV	$-(\text{CH}_2)_6-\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t$
31	29	IV	$-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
32	40	IV	$-(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}_2$
33	4	V	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{O}-\text{THP})\text{Me}_2$
34	10	VI	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CHMe}_2$

Branduolių magnetinio rezonanso (300 MHz) cheminių poslinkių ( $\delta$ ) reikšmės duotos deuteriochloroformo tirpalams vidinio standarto - tetrametilsilano ( $\delta = 0$ ) ir chloroformo ( $\delta = 7,25$ ) atžvilgiu. Duotos išreikšto multipletto (dubletto (d), triplete (t), kvarteto (k)) reikšmės; neišreikšto multipletto (m) reikšmės paimtos apytikriai viduriniame taške, jeigu nenurodytas intervalas; singletas (s), išplitęs signalas (pl). Spin-spininės sąveikos konstantos (J) duotos Hz ir kai kuriais atvejais ap- roksimuotos iki artimiausio vieneto.

Eteris yra dietilo eteris, jis išdžiovintas natriu. THF iš- džiovintas natriu ir benzofenonu. Petrolio eteris atitinka pen- tano frakciją. Jeigu nenurodyta kitaip, reakcijos atliktos kam-

**LT 3983 B**

bario temperatūroje. Šioje išstobulintoje metodikoje medžiagos tirpinamos specifiniame tirpiklyje (t.y. reakcija atliekama organiniame tirpiklyje), plaunama vandeniu, po to natrio chlorido tirpalu, džiovinama  $MgSO_4$  ir tirpiklis nugarinamas vakuume iki nuosėdų.

1 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 2 junginys

Į 1(S),3(R)-bis-(tret-butildimetilsililoksi)-20(S)-formil-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (3,44 g, 6 mmol) (I) tirpalą N,N-dimetilformamide (150 ml) pridedama 1,4-diazabiciklo/2,2,2/-oktano (600 mg, 5,2 mmol), vario acetato monohidrato (90 mg, 0,45 mmol) ir 2,2'-bipiridilo (72 mg, 0,45 mmol). Per gerai maišomą tirpalą 40 °C temperatūroje 6 dienas buvo pučiamas oras.

Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (500 ml), plaunamas vandeniu (2 x 100 ml) ir prisotintu natrio chlorido tirpalu (3 x 50 ml), po to džiovintas  $MgSO_4$ . Etilacetatas nugarintas, o kieta liekana valyta chromatografiškai (silikageelis; eliuentas : 10 % eteris petrolio éteryje). Gaunamas norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,037 (s, 3H), 0,043 (s, 3H), 0,056 (s, 6H), 0,49 (s, 3H), 8,84 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,5-2,30 (m, 13H), 2,13 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,89 (pl.d, 1H), 4,21 (m, 1H) 4,52 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,43 (d, 1H) m.d.

2 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 3 junginys ir jo 20S-izomeras

2 junginys (1 paruošiamasis bandymas) (3,10 g, 5,5 mmol) ištirpinamas tetrahidrofurane (140 ml) ir pridedama natrio borhidrido (0,35 g, 3,3 mmol). Po to per 15 minučių sulašinamas metanolis. Reakcijos mišinys maišomas 20 minučių, po to pras-

kiedžiamas etilacetatu (560 ml). Tirpalas plaunamas vandeniu (5 x x 150 ml) ir prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu (150 ml), džiovinamas  $MgSO_4$  ir nugarinamas tirpiklis. Susidaro bespalvė alyva. Alyvos pavidalo liekana valoma chromatografiškai (silikagelis; eliuentas - 15% etilacetatas petrolio eteri) ir perkristalinama iš metanolio. Susidaro 3 junginys.

BMR:  $\delta = 0,05(m, 12H), 0,62(s, 3H), 0,86(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,10-2,10 (m, 14H), 1,15(d, 3H), 2,30(pl.d, 1H), 2,53(dd, 1H), 2,89(m, 1H), 3,71(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,52(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,98(m, 1H), 5,81(d, 1H), 6,45(d, 1H) m.d.$

Nugarinus likusias labiau poliarinio 20S-izomero frakcijas, gaunama bespalvė liekana, kuri perkristalinama iš metanolio.

BMR:  $\delta = 0,052(pl.d, 12H), 0,54(s, 3H), 0,85(s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,22(d, 3H), 1,20-2,10(m, 14H), 2,30(pl.d, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,87(m, 1H), 3,72(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,52(m, 1H), 4,94(pl.s, 1H), 4,98(m, 1H), 5,82(d, 1H), 6,44(d, 1H) m.d.$

3 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 14 junginys ( $R^3 = 5-(\text{tetrahydro-4H-piran-2-iloksi})-5\text{-metil-1-heksilas}$ )

Į 3 junginio (5,61 mg, 1 mmol) tirpalą sausame tetrahydrofurane (10 ml) pridedama kalio hidroksido (0,70 g, 10 mmol), 18-kraun-6 (40 mg) ir 2-(6-brom-2-metil-2-heksiloksi)-tetrahydro-4H-pirano (5a paruošiamasis bandymas) (2,7 g, 10 mmol). Mišinys intensyviai maišomas per savaitgalį, reakcijos mišinys filtruojamas ir filtratas nugarinamas vakuume.

Liekana chromatografuojama (silikagelis; eliuentas - 10% eteris petrolio eteri). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo 14 junginys.

**LT 3983 B**

BMR:  $\delta$  = 0,054(m, 12H), 0,54(s, 3H), 0,86(s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,07 (d, J=6, 3H), 1,17(s, 3H), 1,19(s, 3H), 1,15-1,95(m, 23H), 2,02(t, 1H), 2,20(pl.d, 1H), 2,30(pl.d, 1H), 2,53(dd, 1H), 2,85(m, 1H), 3,10-3,30(m, 2H), 3,40(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,51(m, 1H), 4,69(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,98(m, 1H), 5,79(d, J=11, 1H), 6,45(d, J=11, 1H) m.d.

4 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 1(S),3(R)-dihidrokso-20(R)-[5'-(tetrahidro-4H-piran-2"-iloksi)-5'-metil-1'-heksiloksi]-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (33 junginys)

14 junginio (400 mg, 0,5 mmol), antraceno (200 mg, 1,1 mmol) ir trietilamino (1 lašas) tirpalas dichlormetane (15 ml) azoto atmosferoje, pyrekso kolboje apspinduliuojamas ultravioletine aukšto slėgio lempa (TQ 150Z2 tipo, Hanau) kambario temperatūroje 30 min. Tirpalas filtruojamas, nugarinamas vakuume ir gaunamas negrynas tarpinis produktas (IV junginys, 1 schema,  $R^3 = 5-(tetrahidro-4H-piran-2-iloksi)-2-metil-1-heksilas$ ). Šis junginys tirpinamas tetrahidrofurane (THF) (15 ml) ir pridedama tetra-n-butilamonio trihidrato (1,05 g, 3,7 mmol). Tirpalas šildomas vieną valandą 60 °C temperatūroje, azoto atmosferoje. Atšaldžius, į reakcijos mišinį pridedama etilacetato (50 ml) ir sotaus vandeninio hidrokarbonato tirpalo (10 ml) ir suplakama. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (10 ml), džiovinamas ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama (100 g silikagelio; eliuentas - 50% etilacetatas petrolio eteryje). Gaunamas norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,56(s, 3H), 1,07(d, 3H), 1,18(s, 3H), 1,20(s, 3H), 1,1-2,05 (m, 24H), 2,17(pl.d, 1H), 2,30(dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,81(m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,42(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,93

(m, 1H), 4,22(m, 3H), 4,41(m, 1H), 4,70(m, 1H), 5,00(pl.s, 1H), 5,33(pl.s, 1H), 5,99(d, 1H), 6,39(d, 1H) m.d.

5a p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 2-(6-brom-2-metil-2-heksiloksi)-tetrahidro-4H-piranas

Į maišomą ir ledu šaldomą etil-5-brompentanoato (18,7 ml) tirpalą sausame eteryje (100 ml) per 1 valandą sulašinamas nufiltruotas Grinjaro reagento, pagaminto iš magnio (10 g) ir metilo jodido (25 ml), tirpalas eteryje (200 ml). Palaikius 30 minučių ledo vonioje, per 30 minučių reakcijos mišiniui buvo leista sušilti iki kambario temperatūros, o po to jis buvo išpiltas į šaldomą ledu amonio chlorido (30 g) tirpalą vandenyje (200 ml). Energingai reakcijai pasibaigus, eterio sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas eteriu. Sumaišyti eteriniai sluoksniai perplaunami iš eilės vandeniu ir sočiu natrio chlorido tirpalu vandenyje, džiovinami ir nugarinami vakuume. Gaunamas nevalytas tarpinis produktas (6-brom-2-metil-2-heksanolis) kaip gelsvos spalvos alyva. Šis produktas tirpinamas dichlormetane (100 ml), po to kambario temperatūroje pridedama 3,4-dihidro-2H-pirano (8,9 ml) ir piridinio p-toluolsulfonato (0,8 g). Po valandos reakcijos mišinys praskiedžiamas eteriu (250 ml) ir plaunamas iš eilės sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu vandenyje (150 ml), vandeniu (100 ml) ir sočiu natrio chlorido tirpalu vandenyje (100 ml). Išdžiovinus ir vakuume nugarinus tirpiklį, produktas valomas chromatografiškai (150 g silikagelio; 10% eterio tirpalas petrolio eteryje kaip eliuentas). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

**LT 3983 B**

BMR:  $\delta$  = 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,40-1,95 (m, 12H), 3,42 (t, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,45(m, 1H), 4,72 (m, 1H) m.d.

5b p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 2-(6-brom-3-etil-2-heksiloksi)-tetrahidro-4H-piranas

Panaudojant 5a paruošiamajame bandyme aprašytą metodiką, iš 4-brombutanoato ir Grinjaro reagento, gauto iš etiljodido, gautas norimas junginys.

Struktūra patvirtinta BMR spektru.

6 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 5-hidroksi-2,2,6-trimetil-3(E)-heptenas

Į dietilizobutirilmetilfosfonato (22 g), tetrabutilamonio bromido (4 g) ir pivaldehido (13 ml) tirpalą dichlormetane (340 ml) pridedamas 4N natrio hidroksido tirpalas vandenyje (140 ml). Mišinys maišomas per naktį ir, praskiedus vandeniu, atskiriamas organinis sluoksnis. Distiliuojant vakuume, išskirtas tarpinis 5-okso-2,2,6-trimetil-3(E)-heptanas (vir. temp. 45-48 °C/0,1 mili-baro). Į maišomą ir šaldomą ledu šio junginio (5 g) tirpalą 0,4 M cerio(III) chlorido metanolyje (90 ml) porcijomis buvo dedamas natrio borhidridas (1,4 g). Po 10 minučių, mišinys apdorojamas (etilacetatu) ir gaunamas norimas junginys alyvos pavidalu.

BMR:  $\delta$  = 0.87 (d, 3H, J=6,8), 1,02(s, 9H), 1,50(pl.s, 1H), 1,70(m, 1H), 3,77(pl.t, 1H), 5,36(dd, 1H, J=7,4 ir 15,7), 5,65 (dd, 1H, J=15,7 ir 0,8).

Pastaba: Šis raceminis junginys išskirstytas, panaudojant išskirstymo kinetinį metodą (Sharpless, J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 6237); gaunama arba S-forma (panaudojant (-)-diizopropiltartratą), arba R-forma (panaudojant (+)-di-

**LT 3983 B**

izopropiltartrata. Šios išskirtos formos gali būti panaudotos kaip pradinė medžiaga tolimesnėse čia aprašomos reakcijų sekos stadijose, įvedant jas į šoninę grandinę ir taip gaunant reikiamą 2 pavyzdžio junginį.

7 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 3-metil-2-(tret.-butildimetilsililoksi)butanalis

5-Hidroksi-2,2,6-trimetil-3(E)-hepteno (6 paruošiamasis bandymas) (4,5 g), imidazolo (5 g) ir tret-butildimetilcililchlorido (5 g) tirpalas dimetilformamide (40 ml) maišomas 1 valandą. Išskyrus (su eteriu) ir nudistiliavus, gautas tarpinis alyvos pavidalo 5-(tret.-butildimetilsililoksi)-2,2,6-trimetil-3(E)-heptenas (vir. temp. 65-69 °C/0,03 milibaro). Šio junginio (7 g) tirpalas metanolyje (100 ml) ir dichlormetane (320 ml) -70 °C temperatūroje buvo veikiamas ozonuotu deguonimi tol, kol reakcija pilnai įvyko (pagal plonasluoksne chromatografiją) (40 minučių). Po to buvo pridėta trifenilfosfino (9 g) ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, apdorojus (dichlormetanas) ir nudistiliavus, gautas alyvos pavidalo norimas junginys, vir. temp. 45-48 °C/1 milibaras.

BMR:  $\delta$  = 0,04 (s, 6H), 0,90(d, 3H), 0,92(s, 9H), 0,95(d, 3H), 2,01(m, 1H), 3,70(dd, 1H, J=4,8 ir 2,1), 9,58(d, 1H, J=2,1).

8 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 3-metil-2-(tret.-butildimetilsililoksi)-1-(trifluormetansulfoniloksi)butanas

Į maišomą ir ledu šaldomą 3-metil-2-(tret.-butildimetilsililoksi)butanolio (7 paruošiamasis bandymas) (0,5 g) tirpalą THF (4 ml) ir etanolyje (8 ml) pridedama natrio borhidrido (0,1 g). Po 20 minučių reakcijos mišinys apdorojamas (etilacetatas) ir gaunamas alyvos pavidalo tarpinis 3-metil-2-(tret.-butildimetilsililoksi)-1-butanolis. Šis junginys ištirpinamas dichlormetane



**LT 3983 B**

(5 ml), atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas piridinu (0,5 ml) ir trifluormetansulfurūgšties anhidridu (0,5 ml). Pamašius vieną valandą ir apdorojus (eteris), gaunamas alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,07(s, 3H), 0,08(s, 3H), 0,90(s, 9H), 0,93(d, 3H), 1,84(m, 1H), 3,74(m, 1H), 4,34(dd, 1H, J=9,9 ir 6,8), 4,43(dd, 1H, J=9,9 ir 3,8) m.d.

9 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-20(R)-(3'-metil-2'-tret.-butildimetilsililoksi-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (6 junginys)

Maišomas 3 junginio (0,24 g), 18-kraun-6 (40 mg) ir kalio tret.-butoksido (0,15 g) tirpalas sausame THF (4 ml) veikiamas 3-metil-2-tret.-butildimetilsililoksi-1-(trifluormetansulfoniloksi)butanu (8 paruošiamasis bandymas) (0,3 g). Po 15 minučių reakcijos mišinys apdorojamas (eteris) ir liekana valoma chromatografiškai (silikagelis; eliuentas - 2% eteris petrolio eteryje). Gaunamas norimo junginio diastereoizomerų mišinys (2'-padėties epimerai), kurių kiekis maždaug vienodas.

BMR:  $\delta$  = 0,00-0,12(m, 18H), 0,53 ir 0,54(2s, 3H), 0,60-2,65(m, 52H), 2,87(m, 1H), 3,17(m, 1H), 3,23(m, 1H), 3,44(m, 1H), 3,55(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,53(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,98(m, 1H), 5,80(d, 1H, J=11,4), 6,46(d, 1H, J=11,4) m.d.

10 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(2'-hidroksi-3'-metil-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (34 junginys)

1(S),3(R)-bis(tret.-butildimetilsililoksi)-20(R)-(3'-metil-2'-tret.-butildimetilsililoksi-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-

-5(E),7(E),10(19)-trieno (6 junginys) (0,2 g) ir tetrabutilamonio fluorida (0,7 g) tirpalas THF (5 ml) buvo maišomas ir šildomas 60 °C temperatūroje azoto atmosferoje vieną valandą. Po to reakcijos mišinys atšaldomas ir apdorojamas (ekstrakcija, etilacetatas). Išvalius chromatografiškai (silikagelis; eliuentas - etilacetatas), gautas norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,58 ir 0,60 (2s,3H), 0,92 (d,3H, J=6,9), 0,98(d,3H, J=6,9), 1,05-2,70(m, 20H), 2,86(m,2H), 3,13-3,63(m,5H), 4,22 (m,1H), 4,48(m,1H), 4,97(m,1H), 5,12(m,1H), 5,87(d,1H, J=11,4), 6,57(d,1H, J=11,4) m.d.

11 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1(S),3(R)-bis-[tret.-butil(dimetilsilil)oksi]-20(R)-(3-metilbut-2-en-1-iloksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (4 junginys)

Į 3 junginio (0,61 g) tirpalą sausame THF (10 ml) pridėta miltelių pavidalo kalio hidroksido (1,2 g), 18-kraun-6 (80 mg) ir 3,3-dimetilalilbromido (2,2 g). Pamaišius kambario temperatūroje 24 valandas, mišinys suplakamas su eterio ir vandens mišiniu. Eterinis sluoksnis plaunamas kalcio chloridu, džiovinamas ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Gauta alyva chromatografuojama (silikagelis; eliuentas - 2-5% eterio tirpalas petrolio eteryje) ir perkristalinama iš metanolio. Gaunamas adatų pavidalo kristalinis 4 junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (pl.s,12H), 0,55(s,3H), 0,86(s,9H), 0,89(s,9H), 1,10(d,3H), 1,65(m, 3H), 1,72(m, 3H), 1,05-1,82(m, 10H), 1,90(m, 1H), 3,03(pl.t, 1H), 2,14(m, 1H), 2,30(m, 1H), 2,54(dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,30(m,1H), 3,78(m, 1H), 4,06(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93(m,1H), 4,98(m,1H), 5,33(m,1H), 5,80(d,1H, J=11,5), 6,46(d,1H, J=11,5).

12 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 1(S),3(R)-bis-  
[tret.-butil(dimetilsilil)oksi]-20(R)-(3-hidroksi-3-metil-1-but-  
oksi-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (7 junginys)

Pastaba: šis bandymas iliustruoja III trieninės sistemos apsaugą SO<sub>2</sub>-adukto pavidalu, kai reikia efektyviai modifikuoti šoninės grandinės funkcinę grupę.

4 junginio (100 mg) tirpalas keliuose lašuose eterio -10 °C temperatūroje veikiamas skystu sieros dioksidu (3 ml). Maišant ir lėtai leidžiant azotą, mišiniui leista sušilti iki kambario temperatūros, ir po 30 minučių likusi laki medžiaga nugarinama rotoriniu garintuvu. Liekana tirpinama tetrahidrofurane (2 ml) ir veikiama mišiniu, pagamintu pridėdant THF (1 ml) į gyvsidabrio(II) acetato (100 mg) tirpalą vandenyje (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas 5 °C temperatūroje 18 valandų, po to veikiamas 3N NaOH (3 ml), po to - NaBH<sub>4</sub> (0,05 g) 3N NaOH tirpale (2 ml). Po to, buvo pridėta etilacetato ir mišinys filtruotas per celitą. Organinis sluoksnis perplaunamas kalcio chloridu, džiovinamas ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama derva, ši derva tirpinama/suspenduojama 96 % etanolyje (4 ml) kartu su natrio bikarbonatu (0,2 g) ir maišomas mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 80 minučių. Atšaldžius pridėdama etilacetato, ir mišinys ekstrahuojamas vandeniu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, kalcio chlorido tirpalu, džiovinamas ir koncentruojamas vakuume, susidarant nuosėdoms.

Išvalius chromatografiškai (silikagelis; eliuentas - 5-30% eterio tirpalas petrolio eteryje), gaunamas 7 junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (m,12H), 0,54 (s,3H), 0,85 (s,9H), 0,89(s,9H), 1,13 (d,3H), 1,22(s,3H), 1,23(s,3H), 1,00-2,20 (m,15H), 2,30(pl.

1H), 2,53 (dd, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,79 (d, 1H, J=11,4), 6,45 (d, 1H, J=11,4).

13 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1(S),3(R)-bis-[tret.-butil(dimetilsilil)oksi]-20(R)-(3-hidroksi-3-metil-1-butoksi-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (21 junginys)

7 junginio (40 mg) tirpalas dichlormetane (4 ml), kuriame yra antraceno (20 mg) ir trietilamino (50  $\mu$ l) pyrekso kolboje, azoto atmosferoje apspinduliuojamas aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ 150Z2 tipo, Hanau) 30 minučių 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekaną išvalius chromatografiškai (silikagelis; eliuentas - 30% eterio tirpalas petrolio eteryje), gaunamas 21 junginys.

Struktūra patvirtinta BMR spektrais.

14 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 11 junginys (R<sup>3</sup>=4-(tetrahidro-4H-piran-2-iloksi)-4-etil-1-heksilas)

Į 3 junginio (561 mg, 1,0 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (10 ml) pridedama kalio tret.-butoksido (0,4 g, 3,6 mmol), 18-kraun-6 (80 mg) ir 2-(6-brom-3-etil-3-heksiloksi)-tetrahidro-4H-pirano (5b paruošiamasis bandymas) (1,08 g, 3,68 mmol). Mišinys maišomas per naktį, praskiedžiamas etilacetatu (60 ml), po to plaunamas vandeniu (3 x 10 ml), sočiu natrio chlorido tirpalu (10 ml), džiovinamas MgSO<sub>4</sub> ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Išvalius chromatografiškai (150 g silikagelio; eliuentas - 10 % eterio tirpalas petrolio eteryje), gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05(m, 12H), 0,55(s, 3H), 0,82(m, 6H), 0,86(s, 9H),

0,89(s,9H), 1,07(d,3H, J=6), 1,0-2,1(m, 25H), 2,03(pl.t, 1H), 2,18(pl.d, 1H), 2,30(pl.d, 1H), 2,54(dd, 1H), 2,87(pl.d, 1H), 3,12(m,1H), 3,25(m,1H), 3,42(m,1H), 3,55(m,1H), 3,95(m,1H), 4,21(m,1H), 4,52(m,1H), 4,68(m,1H), 4,92(pl.s, 1H), 4,98(pl.s, 1H), 5,79(d, 1H, J=11), 6,46(d, 1H, J=11) m.d.

15 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 10 junginys ( $R^3 = 4-(\text{tetrahidro-4H-piran-2-iloksi})-4\text{-etil-1-pentilas}$ )

Vykiant reakciją pagal 14 bandyme aprašytą metodiką ir 2-(6-brom-3-etil-3-heksiloksi)-tetrahidro-4H-piraną pakeitus 2-(5-brom-2-metil-2-pentiloksi)-tetrahidro-4H-piranu, gautas alyvos pavidalo bespalvis norimas junginys.

BMR:  $\delta = 0,05(m,12H), 0,55(s,3H), 0,86(s,9H), 0,89(s,9H), 1,07(d,3H, J=6), 1,19(s,3H), 1,20(s,3H), 0,9-2,0(m, 21H), 2,03(m,1H), 2,16(pl.d, 1H), 2,30(pl.d,1H), 2,55(dd,1H), 2,87(pl.d, 1H), 3,15(m,1H), 3,25(m,1H), 3,43(m,1H), 3,55(m,1H), 3,93(m,1H), 4,21(m,1H), 4,52(m,1H), 4,71(m,1H), 4,93(pl.s,1H), 4,98(pl.s,1H), 5,80(d,1H, J=11), 6,46(d,1H, J=11) m.d.$

16 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 24 junginys ( $R^3 = 4-(\text{tetrahidro-4H-piran-2-iloksi})-4\text{-metil-1-pentilas}$ )

10 junginio, sintezuoto pagal 15 bandyme aprašytą metodiką, (200 mg, 0,27 mmol), antraceno (200 mg, 1,1 mmol) ir trietilamino (1 lašas) tirpalas dichlormetane (15 ml) azoto atmosferoje apspinduliuojamas aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ150Z2 tipo, Hanau) 30 minučių apie 10 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, vakuume nugarinamas tirpiklis ir liekana valoma chromatografiškai (30 g silikagelio; eliuentas - 50 % eterio tirpalas petrolio eteryje). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05(m,12H), 0,53(s,3H), 0,87(m,18H), 1,06(d,3H, J=6), 1,18(s,3H), 1,20(s,3H), 1,0-1,9 (m,12H), 1,98(pl.t,1H), 2,16(m,2H), 2,43(dd,1H), 2,82(pl.d,1H), 3,18(m,1H), 3,24(m,1H), 3,43(m,1H), 3,53(m,1H), 3,93(m,1H), 4,18(m,1H), 4,36(m,1H), 4,70(m,1H), 4,85(pl.s, 1H), 5,16(pl.s,1H), 5,99(d,1H, J=11), 6,24(d,1H, J=11) m.d.

17 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 25 junginys  
( $R^3$  = 4-(tetrahydro-4H-piran-2-iloksi)-4-etil-1-heksilas)

Vykiant reakciją pagal 16 bandyme aprašytą metodiką ir pakeitus 10 junginį, gautą pagal 15 bandyme aprašytą metodiką, 11 junginiu, gautu pagal 14 bandyme aprašytą metodiką, gaunamas norimas junginys bespalvės alyvos pavidalu.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (m,12H), 0,53(s,3H), 0,82(m,6H), 0,87(s,18H), 1,06(d,3H, J=6), 1,0-1,9 (m,25H), 1,98(pl.t, 1H), 2,19(m,2H), 2,44(dd, 1H), 2,82(pl,d, 1H), 3,12(m,1H), 3,25(m,1H), 3,43(m,1H), 3,55(m,1H), 3,93(m,1H), 4,18(m,1H), 4,36(m,1H), 4,69(m,1H), 4,85(pl.s,1H), 5,16(pl.s,1H), 5,99(d,1H, J=11), 6,24(d,1H, J=11) m.d.

18 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 15 junginys  
( $R^3$  = 5-trimetilsililoksi-5-metil-1-heksilas)

Į 3 junginio (561 mg, 1,0 mmol) tirpalą sausame tetrahydrofurane (10 ml) pridedama kalio tret.-butoksido (0,65 g, 5,8 mmol), 18-kraun-6 (120 mg) ir 6-brom-2-metil-2-trimetilsililoksiheksano (1,4 ml, 5,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas ir apdorojamas (ekstrahuojama eteriu). Nevalytas produktas chromatografuojamas (40 g silikagelio, eliuentas - 2 % eterio tirpalas petrolio eteriye). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo junginys, kuris perkristalintas iš metanolio.

Lyd. temp.: 75,5-77,5 °C.

BMR:  $\delta$  = 0,05-0,09 (m, 21H), 0,55(s, 3H), 0,86(s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07(d, 3H), 1,18(s, 6H), 1,15-2,0 (m, 17H), 2,02(t, 1H), 2,17(d, 1H), 2,31(d, 1H), 2,55(dd, 1H), 2,85(pl.d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,26(m, 1H), 3,56(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,53(m, 1H), 4,93(pl.s, 1H), 4,99(pl.s, 1H), 5,79(d, 1H), 6,46(d, 1H) m.d.

19 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 16 junginys  
(R<sup>3</sup> = 5-trimetilsililoksi-5-etil-1-heptilas)

Į 3 junginio (561 mg, 1,0 mmol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (10 ml) pridedama kalio tret.-butoksido (0,45 g, 4,0 mmol), 18-kraun-6 (80 mg) ir 7-brom-3-etil-3-trimetilsililoksiheptano (0,44 ml, 1,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas ir ekstrahuojamas (etilacetatu). Nevalytas produktas chromatografuojamas (100 g silikagelio; eliuentas - 5 % eterio tirpalas petrolio eteriye). Gaunama bespalvė alyva, kuri perkristalinama iš metanolio.

Lyd. temp.: 70,5-72,5 °C.

BMR:  $\delta$  = 0,04-0,1 (m, 21H), 0,55(s, 3H), 0,80(dt, 6H), 0,86(s, 9H), 0,89(s, 9H), 1,07(d, 3H), 1,43(d, kv, 4H), 1,0-1,96 (m, 17H), 2,04(pl.t, 1H), 2,17(pl.d, 1H), 2,30(pl.d, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,86(pl.d, 1H), 3,15(m, 1H), 3,26(m, 1H), 3,58(m, 1H), 4,21(m, 1H), 4,52(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,98(m, 1H), 5,80(d, 1H J=11,3), 6,46(d, 1H, J=11,3) m.d.

20 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1-(tret.-butil-dimetilsililoksi)-6-chlorheksanas

Į 6-chlorheksan-1-olio (6,8 ml, 75,4 mmol) tirpalą sausame dichlormetane (100 ml) pridedama tret.-butildimetilsililchlorido (12,5 g, 83 mmol) ir imidazolo (10,21 g, 150 mmol) ir reak-

cijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Po ekstrakcijos (dichlormetanu) ir distiliacijos gautas alyvos pavidalo norimas junginys.

Vir. temp.: 130-134 °C/12 milibarų.

BMR:  $\delta = 0,03$  (s,6H), 0,88(s,9H), 1,27-1,60 (m, 6H), 1,77 (m,2H), 3,52(t,2H), 3,59(t,2H) m.d.

21 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 1-(tret.-butildimetilsililoksi)-6-jodheksanas

Natrio jodido (13,5 g, 90 mmol) ir 1-(tret.-butildimetilsililoksi)-6-chlorheksano (20 bandymas) (8,35 g, 22 mmol) tirpalas acetone (70 ml) maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį, Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir filtruojamas. Filtratas ekstrahuojamas (heksanu) ir gaunamas geltonos alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta = 0,03$  (s,6H), 0,88 (s,9H), 1,22-1,60 (m,6H), 1,82 (m,2H), 3,18 (t,2H), 3,59 (t,2H) m.d.

22 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 17 junginys  
( $R^3 = 6$ -(tret.-butildimetilsililoksi)-1-heksilas)

Į 3 junginio (516 mg, 0,9 mmol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (8 ml) pridedama kalio-tret.-butoksido (0,65 g, 5,8 mmol), 18-kraun-6 (100 mg) ir 1-tret.-butildimetilsililoksi)-6-jodheksano (21 bandymas) (1,70 ml), 5 mmol). Mišinys maišomas per naktį ir ekstrahuojamas (eteriu). Reakcijos produktas valomas chromatografiškai (100 g silikagelio; eliuentas - 30 % toluolo tirpalas petrolio eteryje). Gaunama bespalvė alyva, kuri iškristalinama iš metanolio.

Lyd. temp.: 84-87 °C.

BMR:  $\delta = 0,03$  (s,6H), 0,06 (m,12H), 0,54 (s,3H), 0,86 (s,9H),



**LT 3983 B**

0,87 (s,9H), 0,89 (s,9H), 1,07 (d,3H), 1,10-1,82 (m,18H), 1,92 (m,1H), 2,03 (pl.t, 1H), 2,14 (pl.d, 1H), 2,30 (pl.d, 1H), 2,52 (dd,1H), 2,87 (m,1H), 3,22 (m,2H), 3,55 (m,1H), 3,58 (t,2H), 4,21 (m,1H), 4,52 (m,1H), 4,93 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,80 (d, 1H, J=11,4), 6,46 (d,1H, J=11,4) m.d.

23 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 30 junginys  
( $R^3 = 6\text{-(tret.-butildimetilsililoksi)-1-heksilas}$ )

17 junginio, pagaminto pagal 22 bandyme aprašytą metodiką, (238 mg, 0,3 mmol), antraceno (150 mg, 0,8 mmol) ir trietilamino (2 lašai) tirpalas dichlormetane 12 ml) apspinduliuojamas azoto atmosferoje pyrekso kolboje aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ150Z2 tipo, Hanau) 30 minučių 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas, koncentruojamas vakuume ir valomas chromatografiškai (40 g silikagelio, eliuentas - 10 % eterio tirpalas petrolio eteryje). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta = 0,03$  (s,6H), 0,04 (m,6H), 0,05 (s,6H), 0,53 (s,3H), 0,86 (s,9H), 0,87 (s,9H), 0,88 (s,9H), 1,06 (d,3H), 1,00-2,30 (m,22H), 2,44 (dd,1H), 2,82 (pl.d,1H), 3,20 (m,2H), 3,55 (m,1H), 3,58 (t,2H), 4,18 (m,1H), 4,36 (m,1H), 4,86 (m,1H), 5,16 (m,1H), 5,99 (d,1H, J=11,3), 6,24 (d,1H, J=11,3) m.d.

24 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 29 junginys  
( $R^3 = 5\text{-(trimetilsililoksi)-5-etil-1-heptilas}$ )

16 junginio, pagaminto pagal 19 bandyme aprašytą metodiką, (300 mg, 0,4 mmol), antraceno (300 mg, 1,7 mmol) ir trietilamino (1 lašas) tirpalas dichlormetane (15 ml) apspinduliuojamas azoto atmosferoje pyrekso kolboje aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ150Z2 tipo, Hanau) 45 minutes 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas, koncentruojamas vakuume ir valomas chromatografiškai (15 g silikagelio; eliuentas - 30 % toluolo tirpalas

petrolio eteryje). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (s,6H), 0,06 (s,6H), 0,08 (s,9H), 0,54 (s,3H), 0,80 (dd,3H), 0,87 (s,18H), 1,07 (d,3H), 1,43 (pl.kv, 4H), 1,00-2,25 (m,20H), 2,45 (dd,1H), 2,82 (pl.d,1H), 3,15 (m,1H), 3,24 (m,1H), 3,57 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,35 (m,1H), 4,86 (m,1H), 5,16 (m,1H), 5,99 (d,1H, J=11,3), 6,24 (d,1H, J=11,3) m.d.

25 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 28 junginys  
(R<sup>3</sup> = 5-trimetilsililoksi-5-metil-1-heksilas)

15 junginio, pagaminto pagal 18 bandyme aprašytą metodiką, (3,5) g, 4,7 mmol), antraceno (2,2 g, 12 mmol) ir trietilamino (0,5 ml) tirpalas dichlormetane (175 ml) apspinduliuojamas azoto atmosferoje pyrekso kolboje aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ150Z2 tipo, Hanau) 2 valandas 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas, koncentruojamas vakuume ir produktas valomas chromatografiškai (75 g silikagelio; eliuentas - 5 % eterio tirpalas petrolio eteryje). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05-0,10 (m,21H), 0,54 (s,3H), 0,87 (s,18H), 1,06 (d,3H), 1,18 (s,6H), 1,15-1,90 (m,17H), 1,99 (t,1H), 2,15 (m,1H), 2,17 (m,1H), 2,44 (dd,1H), 2,81 (m,1H), 3,20 (m,2H), 3,56 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,36 (m,1H), 4,86 (pl.d, 1H), 6,16 (pl.c,1H), 5,98 (d,1H), 6,23 (d,1H) m.d.

26 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s : 12 junginys  
(R<sup>3</sup> = 4-trimetilsililoksi-4-etil-1-heksilas)

Į 3 junginio (1,68 g, 3 mmol), 18-kraun-6 (600 mg) ir 6-brom-3-etil-3-trimetilsililoksiheksano (2,53 ml, 9 mmol) tirpalą sausa-  
me tetrahidrofurane (20 ml), maišant azoto atmosferoje 40 minučių,

iš lašinamojo piltuvėlio sulašinamas kalio tret.-butoksido (1,95 g, 17 mmol) tirpalas sausame tetrahidrofurane (15 ml). Gautas tirpalas maišomas 45 minutes ir ekstrahuojamas (heksanu). Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai (140 g silikagelio; eliuentas - 30 % toluolo tirpalas petrolio eteriye) ir gaunama bespalvė alyva, kuri iškristalinama iš metanolio.

Lyd. temp.: 52-57 °C.

BMR:  $\delta$  = 0,05-0,1 (m,21H), 0,55 (s,3H), 0,80 (dt, 6H), 0,86 (s,9H), 0,89 (s,9H), 1,07 (d,3H), 1,10-2,05 (m,20H), 2,18 (d,1H), 2,30 (d,1H), 2,54 (dd,1H), 2,86 (pl.d, 1H), 3,12 (m,1H), 3,25 (m,1H), 3,55 (m,1H), 4,21 (m,1H), 4,52 (m,1H), 4,93 (pl.s,1H), 4,4,98 (pl.s, 1H), 5,79 (d,1H), 6,46 (d,1H) m.d.

27 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 26 junginys  
(R<sup>3</sup> = 4-trimetilsililoksi-4-etil-1-heksilas)

12 junginio, pagaminto pagal 26 bandyme aprašytą metodiką, (1,0 g, 1,3 mmol), antraceno (1,0 g, 5,6 mmol) ir trietilamino (3 lašai) tirpalas dichlormetane (70 ml) azoto atmosferoje pyrekso kolboje apspinduliuojamas aukšto slėgio ultravioletine lempa (TQ15022 tipo, Hanau) 55 minutes 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas, koncentruojamas vakuume ir produktas valomas chromatografiškai (35 g silikagelio; eliuentas - 2 % eterio tirpalas petrolio eteriye). Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05-0,10 (m,21H), 0,54 (s,3H), 0,80 (dt,6H), 0,87 (s,18H), 1,06 (d,3H), 1,0-2,05 (m,20H), 2,16 (d,1H), 2,20 (m,1H), 2,43 (dd,1H), 2,81 (dd,1H), 3,12 (m,1H), 3,24 (m,1H), 3,55 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,35 (m,1H), 4,85 (pl.d, 1H), 5,16 (pl.s, 1H), 5,98 (d,1H), 6,23 (d,1H) m.d.

28 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 18 junginys  
( $R^3 = 6\text{-metil-6-trimetilsililoksi-1-heptilas}$ )

Į 3 junginio (561 mg, 1 mmol), 7-brom-2-metil-2-trimetilsililoksiheptano (1,5 ml, 4 mmol) ir kalio hidrido (0,6 ml, 20% suspensija alyvoje) mišinį, maišant azoto atmosferoje, lašina-sausame mas 18-kraun-6 (264 mg, 1 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (4 ml). iš švirkšto (lašinamojo piltuvo). Gautas tirpalas maišomas 3 valandas ir ekstrahuojamas (eteriu). Nevalytas produktas gryninamas chromatografiškai (75 g silikagelio; eliuentas - 5 % eterio tirpalas petrolio eteryje) ir gaunama bespalvė alyva, kuri iškristalinama iš metanolio.

BMR:  $\delta = 0,06$  (m,12H), 0,08 (s,9H), 0,54 (s,3H), 0,86 (s,9H), 0,89 (s,9H), 1,07 (d,3H), 1,18 (s,6H), 1,00-1,83 (m,18H), 1,90 (m,1H), 2,03 (pl.t, 1H), 2,15 (pl.d, 1H), 2,31 (pl.d, 1H), 2,55 (dd,1H), 2,87 (pl.d, 1H), 3,20 (m,1H), 3,53 (m,1H), 4,21 (m,1H), 4,53 (m,1H), 4,93 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,80 (d,1H, J=11,4), 4,46 (d,1H, J=11,4) m.d.

29 p a r u o š i a m a s i s p a v y z d y s: 31 junginys  
( $R^3 = 6\text{-metil-6-trimetilsililoksi-1-heptilas}$ )

18 junginio, pagaminto pagal 28 bandyme aprašytą metodiką, (400 mg, 0,152 mmol), antraceno (300 mg, 1,7 mmol) ir trietilamino (3 lašai) tirpalas dichlormetane (20 ml) apspinduliuojamas azoto atmosferoje pyrekso kolboje ultravioletine šviesa, kurią skleidžia aukšto slėgio ultravioletinė lempa (TQ150Z2 tipo, Hannau), 30 minučių 15 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, koncentruojamas vakuume ir produktas valomas chromatografiškai (35 g silikagelio; eliuentas - 5 % eterio tirpalas petrolio eteryje). Gaunamas dervos pavidalo bespalvis norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (m,12H), 0,08 (s,9H), 0,53 (s,3H), 0,87 (s,18H), 1,06 (d,3H), 1,18 (s,6H), 1,00-2,30 (m,22H), 2,44 (dd,1H), 2,81 (pl.d, 1H), 3,21 (m,2H), 3,54 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,37 (m,1H), 4,86 (m,1H), 5,17 (m,1H), 5,99 (d,1H, J=11,3), 6,24 (d,1H, J=11,3) m.d.

30 p a r u o š i a m a s i s p a v y z d y s: 1-(tret.-butildimetilsililoksi)-4-chlorbutanas

Į 4-chlorbutan-1-olio (10 ml, 100 mmol) tirpalą sausame dichlormetane (100 ml) pridedama tret.-butildimetilsililchlorido (20,8 g, 120 mmol) ir imidazolo (13,61 g, 200 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Apdorojus (etilacetatas) ir nudistiliavus, gaunamas alyvos pavidalo noringas junginys.

Vir. temp.: 89-92 °C/12 milibarų.

BMR:  $\delta$  = 0,04 (s,6H), 0,88 (s,9H), 1,65 (m,2H), 1,84 (m,2H), 3,56 (t, 2H), 3,63 (t,2H) m.d.

31 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 9 junginys  
(R<sup>3</sup> = 4-(tret.-butildimetilsililoksi)-1-butilas)

Į 3 junginio (561 mg, 1 mmol), 4-chlor-1-tret.-butildimetilsililoksibutano (30 bandymas) (1,5 ml, 6 mmol) ir kalio hidrido (0,6 ml, 20 % suspensija alyvoje) mišinį, maišomą azoto atmosferoje, per 2 minutes sulašinamas iš švirkšto (lašinamojo piltuvėlio) 18-kraun-6 (264 mg, 1 mmol) tirpalas sausame tetrahidrofurane (4 ml). Gautas tirpalas maišomas 3,5 valandos ir ekstrahuojamas (eteriu), Produktas valomas chromatografiškai (75 g silikagelio; eliuentas - 5 % eterio tirpalas petrolio eteri) ir gaunama bespalvė derva, kuri kristalinama iš metanolio.

Lyd. temp.: 91-96 °C.

## LT 3983 B

BMR:  $\delta = 0,03$  (m,6H), 0,06 (s,12H), 0,54 (s,3H), 0,86 (s,9H), 0,88 (s,9H), 0,89 (s,9H), 1,06 (d,3H), 1,00-1,83 (m,14H), 1,92 (m,1H), 2,03 (pl.t, 1H), 2,14 (pl.d,1H), 2,30 (pl.d, 1H), 2,54 (dd,1H), 2,86 (pl.d, 1H), 3,23 (m,2H), 3,57 (dd,1H), 3,61 (t,2H), 4,21 (m,1H), 4,53 (m,1H), 4,93 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,79 (d,1H, J=11,4), 6,46 (d,1H, J=11,4) m.d.

32 p a r u o š i a m a s i s p a v y z d y s: 13 junginys  
( $R^3 = 4$ -trimetilsililoksi-4-propil-1-heptilas)

Junginys gaminamas pagal 31 bandyme aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 4-chlor-1-tret.-butilmetoksibutano yra naudojamas 7-brom-4-(1-propil)-4-trimetilsililoksiheptanas.

BMR:  $\delta = 0,05$  (m,12H), 0,07 (s,9H), 0,55 (s,3H), 0,86 (s,9H), 0,87 (m,6H), 0,89 (s,9H), 1,07 (d,3H), 1,00-1,85 (m, 22H), 1,91 (m,1H), 2,03 (pl.t, 1H), 2,19 (pl.d, 1H), 2,30 (pl.d,1H), 2,55 (dd,1H), 2,87 (pl.d, 1H), 3,11 (m,2H), 3,25 (dd,1H), 3,55 (t,1H), 4,22 (m,1H), 4,53 (m,1H), 4,93 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,80 (d,1H, J=11,3), 6,46 (d,1H, J=11,3) m.d.

33 p a r u o š i a m a s i s p a v y z d y s: 5 junginys  
( $R^3 = 5$ -metil-1-heksilas)

Junginys gaminamas pagal 31 bandyme aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 4-chlor-1-tret.-butildimetilsililoksibutano yra naudojamas 1-brom-5-metilheksanas.

Lyd. temp.: 79,5-81 °C.

BMR:  $\delta = 0,06$  (m,12H), 0,55 (s,3H), 0,85 (s,6H), 0,86 (s,9H), 0,89 (s,9H), 1,07 (d,3H), 1,00-1,85 (m,17H), 1,91 (m,1H), 2,03 (pl.t, 1H), 2,16 (pl.d, 1H), 2,31 (pl.d,1H), 2,55 (dd,1H), 2,87 (pl.d,1H), 3,16 (m,2H), 3,24 (m,1H), 3,55 (m,1H), 4,21(m,1H),

4,53 (m,1H), 4,93 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,80 (d,1H, J=11,4),  
6,46 (d, 1H, J=11,4) m.d.

34 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 27 junginys  
(R<sup>3</sup> = 4-trimetilsililoksi-4-(1-propil)-1-heptilas)

Junginys gaminamas pagal 23 bandyme aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 17 junginio, gauto 22 bandyme, imamas 13 junginys, gautas 32 bandyme.

BMR:  $\delta$  = 0,04 (m,6H), 0,05 (s,6H), 0,07 (s,9H), 0,54 (s,3H),  
0,80-0,93 (m,24H), 1,06 (d, 3H), 1,00-2,07 (m,24H), 2,19 (m,2H),  
2,45 (dd,1H), 2,82 (pl.d, 1H), 3,12 (m,1H), 3,24 (m,2H), 3,55  
(m,1H), 4,18 (m,1H), 4,36 (m,1H), 4,86 (m, H), 5,17 (m,1H),  
5,99 (d, 1H, J=11,2), 6,24 (d, 1H, J=11,2) m.d.

35 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 20 junginys  
(R<sup>3</sup> = 5-metil-1-heksilas)

Junginys gaminamas pagal 23 bandyme aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 17 junginio, gauto 22 bandyme, imamas 5 junginys, gautas 33 bandyme.

BMR:  $\delta$  = 0,05 (s,6H), 0,06 (s,6H), 0,53 (s,3H), 0,85 (d,6H),  
0,87 (s, 18H), 1,06 (d,3H), 1,00-1,92 (m,18H), 1,98 (pl.t, 1H),  
2,18 (m,2H), 2,44 (dd,1H), 2,82 (pl.d, 1H), 3,18 (m,2H), 3,55  
(m,1H), 4,17 (m,1H), 4,36 (m,1H), 4,86 (m,1H), 5,16 (m,1H), 5,99  
(d,1H, J=11,3), 6,24 (d, 1H, J=11,3) m.d.

36 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 23 junginys  
(R<sup>3</sup> = 4-tret.-butildimetilsililoksi-1-butilas)

Junginys gaminamas pagal 23 bandyme aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 17 junginio, gauto 22 bandyme imamas 9 junginys, gautas 31 bandyme.

BMR:  $\delta = 0,05$  (m,18H),  $0,53$  (s,3H),  $0,87$  (m,27H),  $1,06$  (d,3H),  
 $1-00-2,30$  (m,18H),  $2,44$  (dd,1H),  $2,82$  (pl.d, 1H),  $3,22$  (m,2H),  
 $3,57$  (m,1H),  $3,61$  (t,1H),  $4,18$  (m,1H),  $4,36$  (m,1H),  $4,86$  (m,1H),  
 $5,17$  (m,1H),  $5,99$  (d,1H,  $J=11,3$ ),  $6,24$  (d,1H,  $J=11,3$ ) m.d.

37 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 8 junginys  
( $R^3 = 2-(1\text{-hidroksicikloheksil})\text{etil}$ )

Panaudojant 11 bandyme aprašytą metodiką, kurioje 3,3-dime-  
 tilalilbromidas pakeičiamas 2-cikloheksiliden-1-brometanu (2,5 g)  
 gaunamas tarpinis junginys III ( $R^3 = \text{CH}_2\text{-CH}=\overline{\text{C}-(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_2}$ ). Panau-  
 dojant šį junginį (100 mg) vietoj 4 junginio ir reakciją atlie-  
 kant pagal 12 bandyme aprašytą metodiką, gaunamas 8 junginys.

Junginio struktūra įrodyta BMR spektrais.

38 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 22 junginys  
( $R^3 = 2-(1\text{-hidroksicikloheksil})\text{etil}$ )

Panaudojant 13 bandyme aprašytą metodiką, kurioje vietoj  
 8 junginio imamas 7 junginys, gaunamas šis junginys.

Junginio struktūra patvirtinta BMR spektrais.

39 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 19 junginys  
( $R^3 = 7\text{-metil-7-trimetilsililoksi-1-oktil}$ )

Junginys gaunamas pagal 28 bandyme aprašytą metodiką, vie-  
 toj 7-brom-2-metil-2-trimetilsililoksiheptano imant 8-brom-2-  
 metil-2-trimetilsililoksioktaną.

Junginio struktūra patvirtinta BMR spektrais.

Bandyme panaudotas 8-brom-2-metil-2-trimetilsililoksioktanas  
 buvo gautas analogiškai, kaip ir žemesnieji homologai, aprašyti  
 mūsų PCT/DK 89/00079.



Vir. temp.: 92-95 °C/0,1 Hg st. mm.

BMR:  $\delta$  = 0,09 (s,9H), 1,18 (s,6H), 1,2-1,5 (m,8H), 1,85 (m, 2H), 3,40 (m,t, 2H).

40 p a r u o š i a m a s i s b a n d y m a s: 32 junginys  
( $R^3$  = 7-metil-7-trimetilsililoksi-1-oktilas)

Junginys gaunamas pagal 29 bandyme aprašytą metodiką, tik vietoj 18 junginio imamas 19 junginys.

Junginio struktūra patvirtinta BMR spektrais.

1 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-hidroksi-5'-metil-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (109 junginys)

33 junginys, gautas pagal 4 paruošiamajame bandyme aprašytą metodiką, (60 mg, 0,11 mmol) ištirpinamas etilacetate (0,5 ml) ir pridedama acetonitrilo (5 ml), Po to pridedama 5 % fluoro vandenilio rūgšties tirpalo acetonitrilo/vandens (8:1) mišinyje (0,5 ml), ir tirpalas maišomas azoto atmosferoje 1 valandą. Pridedama etilacetato (50 ml) ir mišinys ekstrahuojamas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (10 ml) vandenyje (10 ml), džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana gryninama chromatografijos būdu (silikagelis; eliuentas - etilacetatas). Gaunamas 109 junginys.

BMR:  $\delta$  = 0.56 (s,3H), 1,07 (d,3H), 1,20 (s,6H), 1,10-2,05 (m,24H), 2,15 (pl.d, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,72 (m,1H), 3,20 (m, 2H), 3,57 (m,1H), 4,21 (m,1H), 4,42 (m,1H), 5,00 (pl.s, 1H), 5,32 (pl.s, 1H), 5,99 (d,1H), 6,38 (d,1H) m.d.

Tas pats junginys buvo gautas, vietoj pradinio 33 junginio naudojant 28 junginį (25 paruošiamasis bandymas).

2 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(2'-hidroksi-3'-metil-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas  
(101 junginys)

1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-2'-hidroksi-3'-metil-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieno (34 junginys) (80 mg), trietilamino (0,2 ml) ir antraceno (50 mg) tirpalas dichlormetane (8 ml) apspinduliuojamas šviesa, kurią duoda aukšto slėgio ultravioletinė lempa (TQ150Z2 tipo, Hanau), 1 valandą. Po to tirpalas nufiltruojamas ir koncentruojamas; produktas valomas chromatografijos būdu (silikagelis; eliuentas - etilacetatas) ir gaunamas norimas junginys.

Mišinio, kuriame yra apie 1:1 2'-epimerų kiekis, gauto laipsniškai jungiant šoninės grandinės raceminius blokus, BMR spektras yra:  $\delta$  = 0,54 ir 0,56 (2s, 3H), 0,89 (d, 3H, J=6,8), 0,96 (d, 3H, J=6,8), 1,02-2,10 (m, 19H), 2,30 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,10-3,61 (m, 5H), 4,21 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J=11,2), 6,36 (d, 1H, J=11,2) m.d.

3 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(3'-hidroksi-3'-metil-1'-butoksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas  
(102 junginys)

21 junginio (35 mg) tirpalas acetonitrile (4 ml) ir 40 %-nis fluoro vandenilio rūgšties tirpalas (0,2 ml) buvo maišomas kambario temperatūroje, azoto atmosferoje 1 valandą, po to pridama etilacetato, ir mišinys ekstrahuojamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu, o po to kalcio chlorido tirpalu. Etilacetatinis sluoksnis džiovinamas ir koncentruojamas vakuume, o liekana va-

loma chromatografijos metodu (silikagelis; eliuentas - etilacetatas). Gaunamas norimas junginys.

BMR:  $\delta = 0,54$  (s,3H), 1,12 (d,3H), 1,21 (s,3H), 1,23 (s,3H), 1,35-2,20 (m,17H), 2,30 (dd,1H), 2,57 (dd,1H), 2,81 (m,1H), 3,25 (m,1H), 3,44 (m,1H), 3,55 (s,1H), 3,82 (m,1H), 4,21 (m,1H), 4,42 (m,1H), 4,98 (m,1H), 5,31 (m,1H), 5,98 (d, 1H, J=11,3), 6,37 (d, 1H, J=11,3).

4 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-4'-metil-1'-pentiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas

24 junginys, gautas 16 paruošiamajame bandyme, (128 mg, 0,2 mmol) ištirpinamas etilacetate (0,2 ml) ir energingai maišant, pridedama acetonitrilo (4,4 ml). Po to pridedamas 5 % fluoro vandenilio rūgšties tirpalas acetonitrilo/vandens (8:1) mišinyje (1,94 ml) ir azoto atmosferoje ir kambario temperatūroje reakcijos mišinys maišomas 45 minutes. Apdorojus reakcijos mišinį (etilacetatas) ir chromatografiškai išvalius (35 g silikagelio; eliuentas - 80 % etilacetato tirpalas petrolio eteryje), gaunamas bespalvės alyvos pavidalo reikiamas junginys.

BMR:  $\delta = 0,54$  (s,3H), 1,08 (d,3H), 1,20 (s,6H), 1,05-2,50 (m, 21H), 2,59 (dd, 1H), 2,81 (pl.d, 1H), 3,25 (m,2H), 3,54 (m, 1H), 4,21 (m,1H), 4,42 (m,1H), 4,99 (m,1H), 5,31 (m,1H), 5,98 (d,1H, J=11,3), 6,37 (d, 1H, J=11,3) m.d.

5 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidro-20(R)-(4'-hidroksi-4'-etil-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas

Pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką, pakeitus 24 junginį 25 junginiu arba 26 junginiu (17 arba 27 paruošiamieji bandymai), gautas bespalvės dervos pavidalo norimas junginys.

**LT 3983 B**

BMR:  $\delta$  = 0,56 (s,3H), 0,85 (dt,6H), 1,09 (d,3H), 1,47 (pl.kv, 1H), 1,00-2,22 (m, 20H), 2,31 (dd, 1H), 2,61 (pl.d, 1H), 2,83 (pl.d, 1H), 3,25 (m,2H), 3,55 (m,1H), 4,23 (m,1H), 4,43 (m,1H), 5,00 (m,1H), 5,31 (m,1H), 6,00 (d,1H, J=11,3), 6,39 (d,1H, J=11,3) m.d.

6 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-hidroksi-5'-etil-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (110 junginys)

29 junginys, gautas 24 paruošiamajame bandyme, (40 mg, 0,085 mmol) ištirpinamas etilacetate (0,1 ml), pridedama acetonitrilo (2,3 ml), o po to pridedama 5 % fluoro vandenilio rūgšties tirpalo acetonitrilo/vandens (8:1) mišinyje (1,05 ml) ir reakcijos mišinys maišomas azoto atmosferoje ir kambario temperatūroje 40 minučių. Apdorojus reakcijos mišinį (etilacetatu) ir produktą išvalius chromatografiškai (30 g silikagelio; eliuentas - 50 % etilacetato tirpalas petrolio eteri), gaunamas norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0,56 (s,3H), 0,85 (t,6H), 1,08 (d,3H), 1,45 (kv, 4H), 1,02-2,09 (m, 21H), 2,17 (pl.d, 1H), 2,32 (dd,1H), 2,60 (dd,1H), 2,83 (pl.d, 1H), 3,20 (m,2H), 3,59 (m,1H), 4,23 (m,1H), 4,42 (m,1H), 5,00 (m,1H), 5,31 (m,1H), 6,00 (d,1H, J=11,3), 6,39 (d, 1H, J=11,3) m.d.

7 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(6'-hidroksi-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (111 junginys)

30 junginys, gautas 23 paruošiamajame bandyme, (233 mg, 0,3 mmol) ištirpinamas etilacetate (0,6 ml) ir energingai maišant pridedama acetonitrilo (8 ml). Po to pridedama 5% fluoro vandenilio rūgšties tirpalo acetonitrilo/vandens (8:1) mišinyje (4 ml),

ir reakcijos mišinys maišomas azoto atmosferoje ir kambario temperatūroje 90 minučių. Apdorojus reakcijos mišinį (etilacetatas) ir produktą išvalius chromatografiškai (40 g silikagelio; 80 % etilacetatas petrolio eteryje kaip eliuentas), gaunamas bespalvės dervos pavidalo norimas produktas.

BMR:  $\delta$  = 0,55 (s,3H), 1,07 (d,3H), 1,00-2,22 (m, 24H), 2,31 (dd,1H), 2,60 (dd,1H), 2,83 (pl.d, 1H), 3,22 (m,2H), 3,55 (m,1H), 3,64 (t,2H), 4,23 (m,1H), 4,43 (m,1H), 5,00 (m,1H), 5,32 (m,1H), 6,00 (d,1H, J=11,3), 6,39 (d,1H, J=11,3) m.d.

8 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(6'-hidroksi-6'-metil-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (112 junginys)

31 junginio, gauto 29 paruošiamajame bandyme, (300 mg) tirpalas ir tetrabutilamonio fluorida trihidratas (1,16 g) maišomas azoto atmosferoje ir 60 °C temperatūroje 60 minučių. Reakcijos mišinys atšaldomas, apdorojamas (etilacetatas) ir valomas chromatografiškai (35 g silikagelio; eliuentas -80 % etilacetato tirpalas petrolio eteryje). Gaunamas bespalvės dervos pavidalo norimas junginys.

BMR:  $\delta$  = 0.55 (s,3H), 1,07 (d,3H), 1,20 (s,6H), 1,00-2,22 (m, 24H), 2,30 (dd,1H), 2,60 (dd, 1H), 2,84 (pl.d, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,55 (m,1H), 4,22 (m,1H), 4,43 (m,1H), 5,00 (m,1H), 5,32 (m,1H), 6,00 (d, 1H, J=11,3), 6,39 (d, 1H, J=11,3) m.d.

9 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-4'-(1"-propil)-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (107 junginys)

Junginys buvo pagamintas pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj junginio 24, gauto 16 bandyme, buvo paimtas 27 junginys, gautas 34 bandyme.

BMR:  $\delta = 0,55$  (s,3H), 0,91 (t,6H), 1,09 (d,3H), 1,1-2,05 (m, 25H), 2,15 (pl.d, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,60 (pl.d, 1H), 2,82 (m,1H), 3,22 (m, 2H), 3,56 (m,1H), 4,23 (m,1H), 4,43(m,1H), 5,00 (pl.s, 1H), 5,32 (pl.s, 1H), 5,99 (d,1H), 6,48(d,1H) m.d.

10 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-metil-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (108 junginys)

Junginys buvo pagamintas pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 24 junginio, gauto 16 bandyme, buvo paimtas 20 junginys, gautas 35 bandyme.

BMR:  $\delta = 0,56$  (s,3H), 0,86 (d,6H), 1,07 (d,3H), 1,00-2,07 (m, 21H), 2,16 (pl.d, 1H), 2,31 (dd,1H), 2,60 (pl.d, 1H), 2,82 (pl.d, 1H), 3,20 (m,2H), 3,55 (m,1H), 4,23 (m,1H), 4,43 (m,1H), 5,00 (pl.s, 1H), 5,32 (m,1H), 6,00(d,1H, J=11,3), 6,39 (d,1H, J=11,3) m.d.

11 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-1'-butiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (104 junginys)

Junginys buvo pagamintas pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj 24 junginio, gauto 16 bandyme, buvo paimtas 23 junginys, gautas 36 bandyme.

BMR:  $\delta = 0,56$  (s,3H), 1,10 (d,3H), 1,00-2,20 (m, 19H), 2,32 (dd, 1H), 2,62 (m,1H), 2,84 (pl.d, 1H), 3,30 (m,2H), 3,61 (m,3H), 4,22 (m,1H), 4,42 (m,1H), 5,00 (m,1H), 5,32 (m,1H), 6,00 (d,1H, J=11,3), 6,39 (d,1H, J=11,3) m.d.

12 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(2'-(1"-hidrok-  
sicikloheksil)-etoksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trie-  
nas (103 junginys)

Junginys buvo pagamintas pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodi-  
ką, išskyrus tai, kad 21 junginys buvo pakeistas 22 junginiu.

Junginio struktūra patvirtinta BMR spektrais.

13 p a v y z d y s: 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(7'-hidroksi-7'-  
-metil-1'-oktiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas  
(113 junginys)

Junginys pagamintas pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, iš-  
skyrus tai, kad 31 junginys buvo pakeistas 32 junginiu.

Junginio struktūra patvirtinta BMR spektrais.

14 p a v y z d y s: Kapsulės, kuriose yra 106 junginys

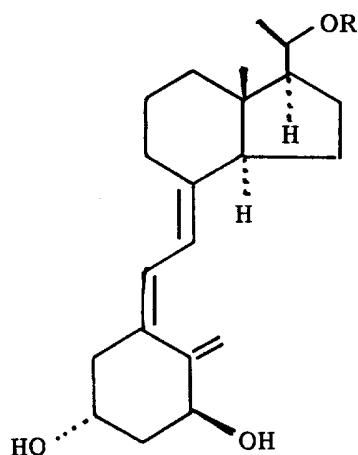
106 junginys tirpinamas arachisų aliejuje, kad 1 ml aliejaus  
būtų 1 mg šio junginio. 10 svorio dalių želatinos šildant sumaišo-  
ma su 5 svorio dalimis glicerino, 0,08 svorio dalimis kalio sor-  
bito ir 14 svorio dalių distiliuoto vandens ir suformuojamos min-  
kštos želatinos kapsulės, Po to šios kapsulės užpildomos po 100  
mikrolitry 106 junginio tirpalo aliejuje; taigi kiekvienoje kap-  
sulėje yra po 0,1 mikrogramą 106 junginio.

15 p a v y z d y s: Dermatologinė pasta, kurioje yra 106 junginys

0,05 g 106 junginio ištirpinama 1 g migdolų aliejaus. Į šį  
tirpalą pridedama 40 g mineralinės alyvos ir 20 g emulsiją suda-  
rančio vaško. Mišinys šildomas iki tol, kol pasidaro takus. Pride-  
dama 40 ml karšto vandens ir gerai išmaišoma. Gautos pastos 1 g  
yra apie 0,5 mg 106 junginio.

## Išradimo apibrėžtis

1. Junginiai, kurių formulė I:



(I),

kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 4 iki 12 anglies atomų, kurioje gali būti hidroksilo pakaitas, ir I formulės junginių dariniai, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių paversta -O-acilo arba -O-gliukozilo grupėmis arba fosfatinio esterio grupe ir šios grupės yra hidrolizuojamos in vivo.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R yra grupė, kurios formulė II:



kurioje n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6,  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  gali būti vienodi arba skirtingi ir yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -alkilas, etilas arba kartu su anglies atomu (II formulėje pažymėtu žvaigždute), kuris turi X,  $\text{R}^1$  ir  $\text{R}^2$  pakaitus, gali sudaryti  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -karbociklinį žiedą, o X yra vandenilis arba hidroksilas.



3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra grynai diastereoizomerai arba junginių pagal 1 arba 2 punktus diastereoizomerų mišinys.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis pasirinktas iš grupės, į kurią įeina:

a) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-4'-etil-1'-heksilokso)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

b) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(6'-hidroksi-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

c) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-hidroksi-5'-etil-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

d) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-hidroksi-5'-metil-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

e) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(5'-metil-1'-heksiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

f) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-4'-(1"-propil)-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

g) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(4'-hidroksi-4'-metil-1'-heptiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas,

h) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(3'-hidroksi-3'-metil-1'-butiloksi)-9,10-antr.-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas.

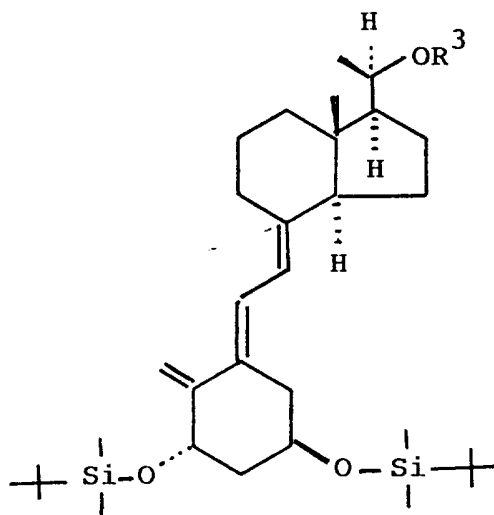
5. I formulės junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

a) 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-20(S)-formil-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieną oksidina deguonimi, dalyvaujant baziniam katalizatoriui, ir gauna 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-9,10-antr.-preg-

na-5(E),7(E),10(19)-trien-20-oną,

b) 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trien-20-oną redukuoja, pavyzdžiui, natrio borhidridu ir gauna 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trien-20(R)-olį,

c) 1(S),3(R)-bis-(tret.-butildimetilsililoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trien-20(R)-olį alkilina šarminėse sąlygose šoninės grandinės prijungimui junginiu, kurio formulė  $Z-R^3$ , kurioje Z yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, p-toluolsulfoniloksigrupė arba metansulfoniloksigrupė, ir susidaro junginys, kurio formulė III:



kurioje  $R^3$  yra R, turintis aukščiau nurodytas reikšmes, arba šio radikalo analogas, arba, esant reikalui, radikalas, kuris gali būti paverstas radikalu R,

d) junginį, kurio formulė III, izomerizuoja tripletiškai-sensibilizuotos fotoizomerizacijos būdu, esant reikalui,  $R^3$  paverčia į R ir atskelia apsaugines grupes, ir taip gauna reikiamą I formulės junginį pagal 1 punktą arba šio junginio analogą.

6. I formulės junginių ir jų analogų sintezės tarpinis produktas, kuris yra 1(S),3(R)-bis(tret.-butildimetilsililoksi)-9,10-antr.-pregna-5(E),7(E),10(19)-trien-20(R)-olis.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina vieno arba daugiau I formulės junginių pagal 1 punktą efektyvus kiekis kartu su farmaciškai tinkamais, netoksiškais nešikliais ir/arba pagalbinėmis medžiagomis.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad ji yra standartinėje dozuotoje formoje.

9. Standartinė dozuota forma pagal 8 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad ji turi nuo 0,05 iki 50 g, geriausia nuo 0,1 iki 25 g, I formulės junginio.

10. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti autoimuninių susirgimų, įskaitant cukrinį diabetą, arterinę hipertonią, uždegiminių ligų, tokių kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ligų, kurioms charakteringa patologinė ląstelių diferenciacija ir/arba ląstelių proliferacija, ir/arba imuninės sistemos disbalansas, gydymui.