

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 3548 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3548**

(51) Int.Cl.⁵: **C07J 1/00,
C07J 75/00,
A61K 31/575**

(21) Paraiškos numeris: **IP603**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 4614513, 1989 06 27**

(31,32,33) Prioritetas: **8802402, 1988 06 28, SE**

(72) Išradėjas:

**Bertil Hansen, SE
Per Olov Gunnarsson, SE
Rene Mollberg, SE
Sven-Aake Johansson, SE**

(73) Patento savininkas:

KABI PHARMACIA AB, Rapskatan 7, S-751 82 Uppsala, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

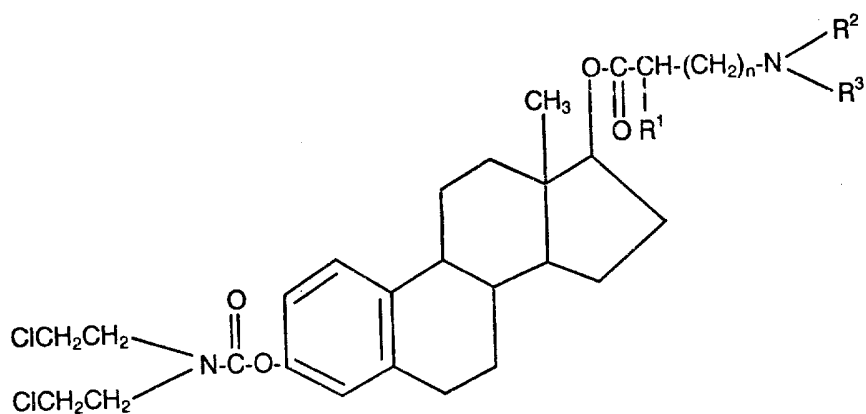
(54) Pavadinimas:

Nauji esteriai, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomi junginiai, kurių bendra formulė I:

LT 3548 B



kurioje R^1 , R^2 ir R^3 pasirinkti iš grupės, kurią sudaro vandenilis, žemesnysis alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, kur R^2 ir R^3 kartu su N atomu gali sudaryti žiedą su 2-5 anglies atomais, ir kur n yra 0, 1 arba 2, taip pat šio junginio farmakologiškai tinkamos druskos.

Pagal šį išradimą, junginiai naudingi kaip priešvėžinės medžiagos.

Šiame išradime aprašomi nauji esteriai, pasižymintys priešvėžiniu aktyvumu. Būtent, šiame išradime aprašomi nauji estramastino esteriai.

- 5 Estramastinas, estra-1,3,5,(10)-trien-3,17 β -diol-3-/N,N-bis-(2-chloretil)karbamatas/ ir įvairūs jo esteriai gerai žinomi kaip priešvėžinės medžiagos (pvz., JAV patentas Nr. 3.299.104). Vienas iš jų, 17-estramastindihidrofوسفatas, arba sutrumpintai EMF, buvo pla-
- 10 čiau ištirtas, ir jo vandeninis tirpalas "estracitas" dabar plačiai taikomas prostatinės liaukos vėžio gydymui. Tačiau iškyla peroralinio EMF naudojimo problema, nes EMF sąveikauja su kalcio jonais, kurių yra maiste ir gėrimuose. Esant kalcio jonų, EMF duoda
- 15 nuosėdas ir sudaro netirpų kompleksą, kurio neadsorbuoja virškinamasis traktas ir todėl organizme jis yra mažai aktyvus. Buvo bandyta spręsti šią problemą tiek stengiantis gauti farmacinės EFM druskas, tiek ir modifikuojant EMF. Tačiau pasirodė neįmanoma surasti
- 20 tokią EMF modifikaciją, skirtą peroraliniam naudojimui, kuri plazmoje duotų toki patį svarbiausio estramastino metabolito ir atitinkamo estramastino 17-ketodarinio lygį, koki duoda vandenyje tirpi EMF natrio druska, kai nėra kalcio jonų.

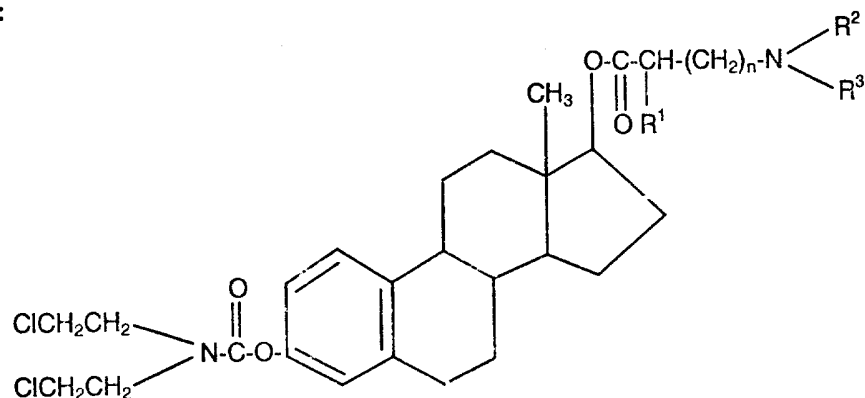
25

- Netikėtai buvo rasta, kad sąveikos su kalcio jonais problema gali būti išspręsta, ir estramastino kiekis plazmoje, o tuo pačiu ir priešvėžinis aktyvumas gali būti išlaikomas iš esmės nepakitęs arba ir aukštesnis,
- 30 jei įvedami į organizmą kai kurie estramastino aminorūgščių esteriai.

- Aminorūgščių esteriai, skirti farmaciniam tikslams, buvo aprašyti GB patente Nr. 962.797 ir Europos patente
- 35 Nr. 0104746. Tačiau tų išradimų tikslai skiriasi nuo šio išradimo tikslo, ir alkoholių esterių, nors ir

turinčių steroidinį skeletą, struktūra skiriasi nuo estramastino struktūros.

Šiame išradime aprašomi junginiai, kurių bendra formulė:



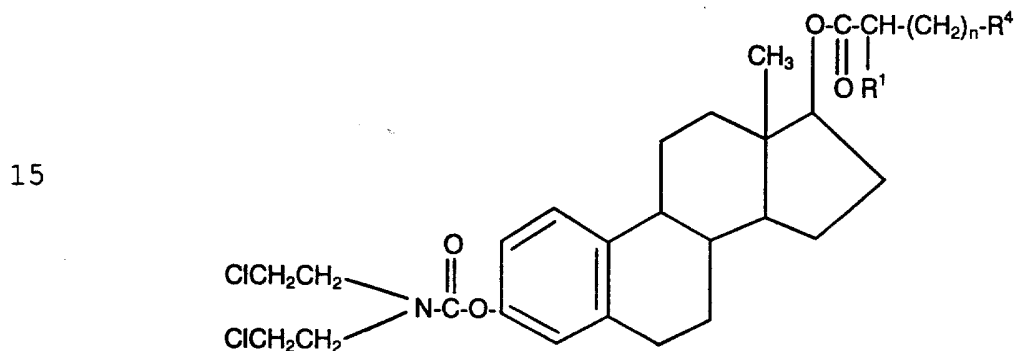
kurioje R^1 , R^2 ir R^3 - vandenilis arba žemesnysis alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, kur R^2 ir R^3 su N atomu gali sudaryti ciklą, turintį 2-5 anglies atomus; $n = 0, 1$ arba 2 ; o taip pat ir jų farmakologiškai tinkamos druskos. Tinkamiausi junginiai yra tie, kuriuose $n = 0$, R^1 - vandenilis, o R^2 ir R^3 - vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, metilas arba etilas.

Ypatingai tinkami yra šie junginiai:

- 17-estramastin-N,N-dietilaminoacetatas,
- 17-estramastin-4-(N,N-dietilamino) butiratas,
- 17-estramastin-N-metilaminoacetatas,
- 17-estramastinaminoacetatas,
- 17-estramastin-2-aminopropionatas,
- 17-estramastin-N-etilaminoacetatas,
- 17-estramastin-N-(2-propil)aminoacetatas,
- 17-estramastin-3-aminopropionatas,
- 17-estramastin-N-(1-propil)aminoacetatas.

Naujieji junginiai gauti iš estramastino, naudojant atitinkamus metodus; du iš jų aprašyti žemiau. Paties estramastino gavimas aprašytas JAV patente Nr. 3.299.104.

- 5 Viename iš šių metodų estramastinas esterinamas rūgštimi, turinčia reakingus pakaitus, tokius kaip halogenas, pvz., chloras, bromas, jodas arba organinės sulfoksigrupės; organinė dalis - tai angliavandenilio liekana, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų. Reakcijoje
 10 susidaro tarpinis junginys, kurio formulė:



- kurioje R^4 - reakingas pakaitalas. Po to šis tarpinis junginys yra veikiamas aminais R^2R^3NH , ir susidaro nauji I formulės junginiai.
- 25 Pagal kitą metodą, estramastinas esterinamas aminorūgštimi, kurios formulė $HOOC-CHR^1-(CH_2)_n-NR^2R^5$, kur R^5 - tai R^3 arba gali būti apsauginė grupė. Reakcijoje susidaro tarpinis junginys, kurio formulė II, kurioje $R^4 = NR^2R^5$, R^5 - apsauginė grupė, kuri vėliau atskeliama
 30 ir susidaro I formulės junginiai. Pakaitas R^5 , apsaugantis aminogrupę, yra tret-butoksikarbonilas arba benziloksikarbonilas.

- 35 Esterinimui naudojami gerai žinomi metodai. Vienas metodų tipas paremtas rūgščių reakingų darinių, tokių kaip acilchloridai, bromidai ir mišrūs anhidridai, reakcija su organinėmis rūgštimis, įskaitant rūgštis,

gautas iš žemesniųjų alkilchlorformiatų. Kitas metodų tipas yra paremtas sąveika su rūgštimis, dalyvaujant dehidratuojantiems priedams, pvz., 1,1-karbonildiimidazolui ir N,N-dicikloheksilkarbodiimidui.

5

Naujųjų junginių druskos yra gautos iš jų bazinės formos ir farmakologiškai tinkamų rūgščių, pvz., tokių, kuruos išvardintos Internatioal Journal of Pharmaceutics, 3, 202 (1986). Tinkamiausios rūgštys yra druskos, bromo vandenilio, metansulfoninė ir etansulfoninė rūgštys.

10

Iš naujųjų junginių druskų tinkamiausios yra šios:

15

17-estramastin-M-metilaminoacetato hidrochloridas,
17-estramastinaminoacetato hidrochloridas,
17-estramastin-N-metilaminoacetato metansulfonatas,
17-estramastinaminoacetato metansulfonatas,
17-estramastin-N-metilaminoacetato etansulfonatas ir
20 17-estramastinaminoacetato etansulfonatas.

20

Nors junginiai, pagal šį išradimą, pirmiausia skirti peroraliniam naudojimui, aišku, kad išradimas apima ir kitus jų įvedimo į organizmą būdus.

25

Farmacinės receptūros paprastai gaminamos iš vienos arba kelių šio išradimo medžiagų iš anksto nustatytų kiekių. Tokios kompozicijos gali turėti miltelių, granulių, supozitorijų ("žvakučių"), kapsulių arba tablečių, suspensijos ir kt. vaistinę formą, kurioje yra arba nėra, bet geriau kai yra, platus ratas farmakologiškai tinkamų vaistams suteikiančių formų medžiagų. Veikliosios komponentės kiekis mišinyje su farmakologine terpe arba nešikliu yra apytikriai 0,01 iki 95 %
30
35 sąstato masės, kaip taisyklė apytikriai 0,05-80%. Šiose

- receptūrose gali būti naudojami tokie nešikliai, kaip celiuliozė, cukrus, talkas, dažnai naudojamos sintetinės ir natūralios dervos, sintetiniai arba natūralūs aliejai, emulguojantys ir disperguojantys priedai, vanduo ir kt. Rišančiosios medžiagos, tokios kaip polivinilpirolidonas, ir lubrikantai, tokie kaip magnio stearatas, gali būti naudojami, gaminant tabletes. Dezintegruojantys priedai, tokie kaip krakmolas, taip pat gali įeiti į tablečių sudėtį.
- 10 Geriausia sudaryti receptūrą pagal dozavimo vienetus; kiekviena dozė turi apie 0,05-1000 mg, kaip taisyklė 5-300 mg, veikliosios komponentės. Terminas "dozavimo vienetas" čia reiškia fiziškai atskirus vienetus,
- 15 skirtus kaip vienkartinę dozė žmonėms ir kitiems žinduoliams. Kiekvienas vienetas turi iš anksto nustatytą kiekį naujojo esterio kartu su būtinu farmakologiniu nešikliu, kad būtų gaunamas norimas terapinis efektas.
- 20 Pagal šį išradimą, junginiai yra efektyvūs plačiame dozavimo intervale. Pvz., paros norma paprastai yra 0,1-100 mg/kg kūno svorio. Gydant suaugusius, geriausias intervalas yra 0,5-50 mg/kg, kaip vienkartinę dozė arba išskirstytos dozės. Suprantama, kad faktišką įvedamos medžiagos kiekį nustato gydytojas pagal aplinkybes, įskaitant ligonio stovį, pasirinktą įvedimo būdą, atskiro paciento amžių, svorį ir jautrumą, bei pacientų simptomų skirtumus. Todėl aukščiau duoti dozavimo intervalai jokių būdu neriboja išradimo srities.
- 25 Čia naudojami terminai "farmacinė receptūra" ir "farmakologiškai tinkamas" apima kompozicijas ir ingredientus, skirtus tiek medicinai, tiek ir veterinarijai.
- 30
- 35 Toliau duoti pavyzdžiai skirti iliustracijai, jie neriboja išradimo srities, nors minimi junginiai ir labai svarbūs mūsų sumanymams.

1 pavyzdys**17-estramastinchloracetatas**

5 Estramastinas (4,4 g, 0,01 mol.) ištirpinamas toluole (100 ml). Į tirpalą pridedamas chloracetilchloridas (1,7 g, 0,015 mol.) ir šildoma 1,5 val. 70°C temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas vakuuminiu garintuvu 30°C temperatūroje. Liekana veikiama etanolio, ir pro-
10 duktas iškristalinamas. Produktas nufiltruojamas ir perplaunamas keliais mililitrais etanolio. Kambario temperatūroje išdžiovinamas gautas chloracetatas lydosi 95°C temperatūroje. Išeiga 4,9 g.

15 2 pavyzdys**17-estramastinbromacetatas**

Šis junginys gaunamas pagal panašią metodiką, kaip ir
20 1-me pavyzdyje, iš estramastino ir bromacetilbromido. Lyd. temp. 109°C.

3 pavyzdys**25 17-estramastin-N-metilaminoacetato hidrochloridas**

17-estramastinchloracetatas (5,2 g, 0,01 mol.) ištirpinamas acetonitrile (40 ml) kambario temperatūroje. Metilaminas (3,1 g, 0,1 mol.) ištirpinamas šaltame acet-
30 onitrile ir 0°C temperatūroje supilamas į aukščiau minėtą tirpalą. Po 3 val. amino perteklius ir tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana tirpinama šaltame metilenochloride (50 ml) ir plaunama tris kar-
tus po 50 ml vandens, kiekvieną kartą pridedant natrio
35 bikarbonato, kad tirpalo pH būtų 7-9. Organinis sluoksnis išdžiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, ir tirpiklis nugarinamas. Liekana tirpinama acetonitrile

(40 ml) ir N-metilaminoacetatas nusodinamas, pridedant vandeniliochlorido (0,012 mol.) tirpalą eteriėje. Susidaro daug purių nuosėdų, kurios, pamaišius keletą minučių, virsta gražiais kristalais. Produktas nufiltruojamas ir perplaunamas etilacetato-acetonitrilo (1:1) mišiniu. Hidrochloridas džiovinamas vakuume kambario temperatūroje 24 val. Išeiga 3,7 g. Lyd. temp. 226°C (skyla). BMR spektrai rodo, kad produktas turi 17-estramastin-N-metilacetato struktūrą.

4 pavyzdys

17-estramastin-N-metilaminoacetato metansulfonatas ir etansulfonatas

Naudojant 3 pavyzdyje aprašytą metodiką ir imant vietoj vandeniniochlorido tirpalo eteriėje metansulfoninės arba etansulfoninės rūgščių tirpalus eteriėje, gauti metansulfonatas (Junginio Nr.4:1) ir etansulfonatas (Junginio Nr. 4:2). Jų lyd. temp. yra atitinkamai 212°C ir 170°C.

5 pavyzdys

17-estramastin-(R²R³)N-aminoacetato hidrochloridas

Esteriai su R² ir R³ pakaitais, duoti 1 lentelėje, gauti iš 17-estramastinbromacetato, panaudojant 3 pavyzdyje duotą metodiką su nedideliais pakeitimais.

1 lentelė

R ²	R ³	Hidrochloridas, lyd. temp., °C	Naudotas aminas
CH ₃	CH ₃	210	(CH ₃) ₂ NH
H	CH ₂ CH ₃	220	CH ₃ CH ₂ NH ₂

H	$\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$	170	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	200	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$
H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	172	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$
$\text{CH}_2 \text{ CH}_3$	CH_2CH_3	158	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		210	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$

6 pavyzdys

17-estramastinaminoacetato hidrochloridas ir 5 metansulfonatas

10 Estramastinas (4,4 g, 0,01 mol.) ir N-tret.-butoksi-karbonilglicinas (1,75 g, 0,01 mol.) ištirpinami metilenochloride (35 ml). Pridedama dicikloheksilkarbodiimido (2,1 g, 0,01 mol.) ir 4-dimetilaminopiridino (0,1 g, 0,001 mol.), ir reakcijos mišinys maišomas 3 val. Susidaręs dicikloheksilkarbamidas nufiltruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Alyvos pavidalo liekana tirpinama acetonitrile (10 ml), pridedama acetonitrilo
15 (40 ml), turinčio vandeniliochlorido (0,03 mol.), ir mišinys maišomas 16 val. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir perkristalinamos iš eterio-metanolio mišinio. Pagal BMR spektrus, gautas 17-estramastinaminoacetato hidrochloridas. Jo išeiga 3,2 g, lyd. temp.
20 220°C. Junginio Nr. 6:1.

Pagal tą pačią metodiką, tik vietoj vandeniliochlorido naudojant metansulfoninę rūgštį, gautas 17-estramastinaminoacetato metansulfonatas, kurio nereikėjo kristalinti. Junginio Nr. 6:2. Lyd. temp. 206°C.
25

7 pavyzdys**17-estramastinaminopropionatų hidrochloridai**

5 Naudojant 6 pavyzdyje aprašytą metodiką, gautos šios druskos:

17-estramastin-2- α -aminopropionato hidrochloridas iš N-tret-butoksikarbolin- α -alanino. Lyd. temp. 248°C.

10

17-estramastin-3-aminopropionato hidrochloridas iš N-tret-butoksikarbonil- β -alanino. Lyd. temp. 223°C.

8 pavyzdys

15

17-estramastinaminoacetato metansulfonatas

1 Į estramastino (4,4 g, 0,01 mol.) tirpalą metileno-
chloride (30 ml) pridedama N-benziloksikarbonilglicinas
20 (2,2 g, 0,01 mol.) ir dicikloheksilkarbodiimidai (0,12 g,
0,001 mol.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje
2 val. Susidaręs dicikloheksilkarbamidas nufiltruoja-
mas. Filtratas plaunamas druskos rūgštimi (2 M, 10 ml),
vandeniu (10 ml), natrio karbonato tirpalu (1 M, 25 ml)
25 ir vėl vandeniu (25 ml) ir džiovinamas natrio sulfatu.
Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Gauta alyva
tirpinama etanolyje (125 ml). Pridedama paladžio ant
anglies miltelių (1 g, paladžio kiekis yra 5 %) ir
kambario temperatūroje ir atmosferos slėgyje leidžiamas
30 vandenilis. Pasibaigus reakcijai, mišinys filtruojamas
ir nugarinamas tirpiklis. Liekana tirpinama aceto-
nitrile (75 ml). Pridedama metansulfoninės rūgšties (1 g,
0,01 mol.). Maišoma 18 valandų, nuosėdos nufiltruo-
jamos, perplaunamos acetonitrilu ir džiovinamos kamba-
rio temperatūroje. 17-estramastinaminoacetato metansul-
35 fonato išeiga yra 3,7 g, lyd. temp. 204°C.

9 pavyzdys

17-estramastin-4-(N,N-dimetilamino)butirato hidrochloridas

5

I estramastino (4,4 g, 0,01 mol.) tirpalą metileno-chloride (50 ml) pridedama 4-dimetilaminobutirilchlorido hidrochloridas (1,3 g, 0,01 mol). Tirpalas virinamas 2 val. Tirpiklis nugarinamas, ir gauta alyva kristalinama. Produktas veikiamas aktyvuota anglimi etanolio tirpale ir perkristalinamas iš etanolio-eterio mišinio. Išeiga 6,5 g. Lyd. temp. 205°C. Pagal BMR spektrus, produktas yra 17-estramastin-4-(N,N-dimetilamino)butirato hidrochloridas.

15

10 pavyzdys

Saveika su kalcio jonais

20 **Tirpalas A:** 0,3 M kalcio dietansulfonatas. Kalcio karbonatas (1,38 g, 15 mmol.) tirpinamas 1 M etansulfonrūgšties tirpale tol, kol gaunamas pastovus tirpalo pH = 5,3. Praskiedžiama vandeniu iki 50 ml.

25 **Tirpalas B:** 0,03 M kalcio dietansulfonatas. Viena dalis A tirpalo praskiedžiama 9 dalimis vandens.

Tirpalas C: 0,05 M acetatinis buferis, kurio pH = 4,5. Ledinė acto rūgštis (3,0 g, 0,05 mol.) tirpinama 800 ml vandens ir titruojama 1 M natrio šarmo tirpalu iki pH = 4,5, po to praskiedžiama iki 1:1.

30

Tiriamas junginys tirpinamas 50 ml tirpalo C. Po kelių minučių tirpalas pasidaro skaidrus. Po 5 minučių pridedamas ekvimoliarinis kalcio jonų kiekis, panaudojant tirpalus A arba B. Mišinys stebimas 3 valandas.

35

Tiriamas junginys	Junginio kiekis	Kalcio tirpalas (mmol)	Pastebėjimai
Estramastinfos- fato dinatrio druska	16 mg, 0,03 mmol	B (0,03)	tuoj pat pasi- daro drumstas
Junginys 6:2	178 mg, 0,3 mmol	A (0,3)	lieka skaidrus
Junginys 4:2	186 mg, 0,3 mmol	A (0,3)	lieka skaidrus

- 5 Gauti rezultatai rodo, kad naujieji junginiai, esant kalcio jonų, neduoda nuosėdų netgi esant 10 kartų didesnėms koncentracijoms, negu estramastinfosfato dinatrio druska, iš kurios tuoj pat susidaro netirpi estramastinfosfato kalcio druska.

11 pavyzdys

- 10 **Estramastinfosfato ir naujųjų estramastino esterų peroralinio bioprieinamumo palyginimas bandymuose su šunimis**

- 15 Įvairios junginių receptūros buvo įvedinėjamos peroraliniu būdu keturių medžioklinių šunų grupei. Imtos dozės buvo ekvivalentiškos 140 mg estramastino. Iki minėtų dozės davimo gyvuliai nebuvo maitinami, o po dozės sušėrimo buvo jiems duota 50 ml 0,01 M druskos rūgšties. Estramastino kiekis kraujo pavyzdžiuose buvo
- 20 nustatinėjamas dujinės chromatografijos metodu.

Naudotos šios receptūros:

- 25 1. Estramastinfosfato dinatrio druskos vandeninis tirpalas.
2. Junginio 6:2 vandeninis tirpalas.
3. Junginio 4:2 vandeninis tirpalas.

2 lentelėje duoti plotai po estramastino koncentracijos kraujo plazmoje kitimo laikui bėgant kreivėmis. Vidutinės reikšmės atitinkamai estramastinfosfato, junginių 6:2 ir 4:2 buvo 54 ± 62 , 118 ± 60 ir 83 ± 62 ng/ml·val.

5

2 lentelė

Peroralinis estramastino bioprieinamumas šunims. ANC reikšmės, įvedus estramastino esterių tirpalus.

10

Šuns Nr.	Estramastinfosfatas	Junginys 6:2	Junginys 4:2
8727	147	100	-
8729	16,4	140	94,0
8731	34,0	45,8	79,8
8733	19,5	184	-
8735	-	-	2,6
8742	-	-	153,4
Vidurkis $\pm$ SN:	$54,3 \pm 62,4$	118 ± 59	$82,6 \pm 62$

12 pavyzdys

Receptūros, paprastos tabletės

15

I.	Junginys 6:2 mg	160
	Kraskmolas, mg	15
II.	Polividonas, mg	8
	Etanolis	
III.	Kraskmolas, mg	15
	Magnio stearatas, mg	2

I sumaišomas ir granuliuojamas su II tirpalu. Išdžiovinama, persijojama per 1 mm sieta ir pridedama III. Mišinys presuojamas į 200 mg svorio tabletes.

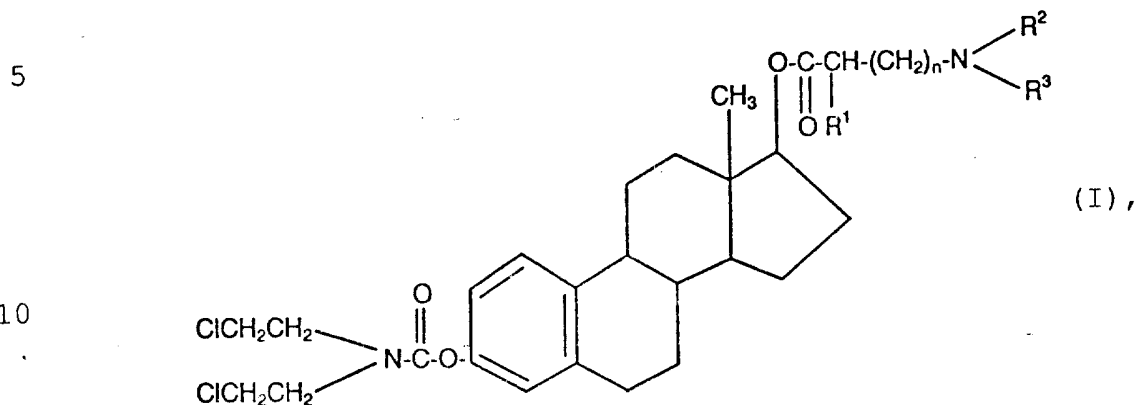
5 **13 pavyzdys**

Receptūros, kapsulės

10 12 pavyzdyje aprašytu mišiniu užpildomos kietos Nr. 1 kapsulės.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji junginiai, kurių formulė



kurioje R^1 , R^2 ir R^3 gali būti vandenilis arba žemesnysis alkilas su 1-4 anglies atomais, kur R^2 ir R^3 kartu su N atomu taip pat gali sudaryti žiedą su 2-5 anglies atomais, ir kur $n = 0, 1$ arba 2 , ir šių junginių farmakologiškai tinkamos druskos.

20 2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose $n = 0$.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R^1 yra vandenilis.

25 4. Junginiai pagal 1-3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R^2 ir R^3 - vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, metilas arba etilas.

30 5. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie pasirinkti iš šios grupės:

17-estramastin-N,N-dietilaminoacetatas

17-estramastin-4-(N,N-dimetilamino)butiratas

35 17-estramastin-N-metilaminoacetatas

17-estramastinaminoacetatas

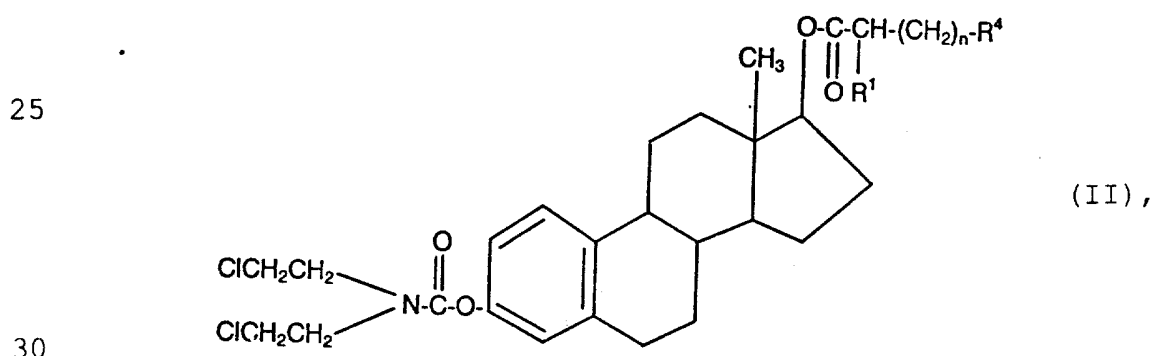
- 17-estramastin-2-aminopropionatas
 17-estramastin-N-etilaminoacetatas
 17-estramastin-N-(2-propil)aminoacetatas
 17-estramastin-3-aminopropionatas
 5 17-estramastin-N-(1-propil)aminoacetatas.

6. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s
 tuo, kad jie pasirinkti iš šios grupės:.

- 10 17-estramastin-N-metilaminoacetato hidrochloridas
 17-estramastinoacetato hidrochloridas
 17-estramastin-N-metilaminoacetato metansulfonatas
 17-estramastinaminoacetato metansulfonatas
 17-estramastin-N-metilaminoacetato etansulfonatas
 15 17-estramastinaminoacetato etansulfonatas.

7. Junginių, kurių bendra formulė I, gavimo būdas, b e-
 s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo

- 20 a) estramastino esterinimą rūgštimi, turinčia reaktin-
 gus pakaitus, susidarant junginiams, kurių formulė II:



kurioje R^4 - reakingas pakaitas, o po to junginį II
 veikia aminu, kurio bendra formulė HNR^2R^3 , arba

b) estramastiną esterina aminorūgštimi, kurios bendra formulė $\text{HOOC-CHR}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^2\text{R}^5$, kur R^5 tai R^3 arba gali būti apsauginė grupė, susidarant tarpiniam produktui, kurio formulė II, kurioje R^4 tai NR^2R^5 , nuo kurio atskelia apsauginę grupę, ir gauna junginius, kurių bendra formulė I.

8. Gavimo būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna junginius, kuriuose $n = 0$.

10

9. Gavimo būdas pagal 7 ir 8 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna junginius, kuriuose $\text{R}^1 = \text{H}$.

10. Gavimo būdas pagal bet kurią iš 7-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^2 ir R^3 yra vienodi arba skirtingi ir pasirinkti iš grupės, į kurią įeina vandenilis, metilas ir etilas.

15

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip veiklioji medžiaga į ją įeina vienas arba daugiau bendros formulės I junginių, geriausia su farmakologiškai tinkamais nešikliais ir, jei pageidaujama, su kitais farmakologiškai aktyviais priedais.

20

25