



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 63/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 330 011 7
(31) 8802402-1

(22) 27.06.89
(32) 28.06.88

(44) 31.10.90
(33) SE

(71) siehe (73)

(72) Hansen, Bertil V.; Gunnarson, Per-Olov G.; Mollberg, Henri R.; Johansson, Sven-Ake, SE

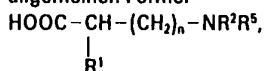
(73) Pharmacia AB, 751 82 Uppsala, SE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

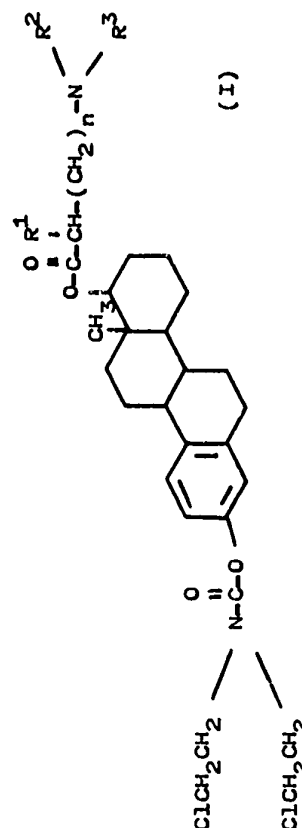
(54) Verfahren zur Herstellung von Estern

(55) Ester; Estramustin; antikanzerogen; Arzneimittel

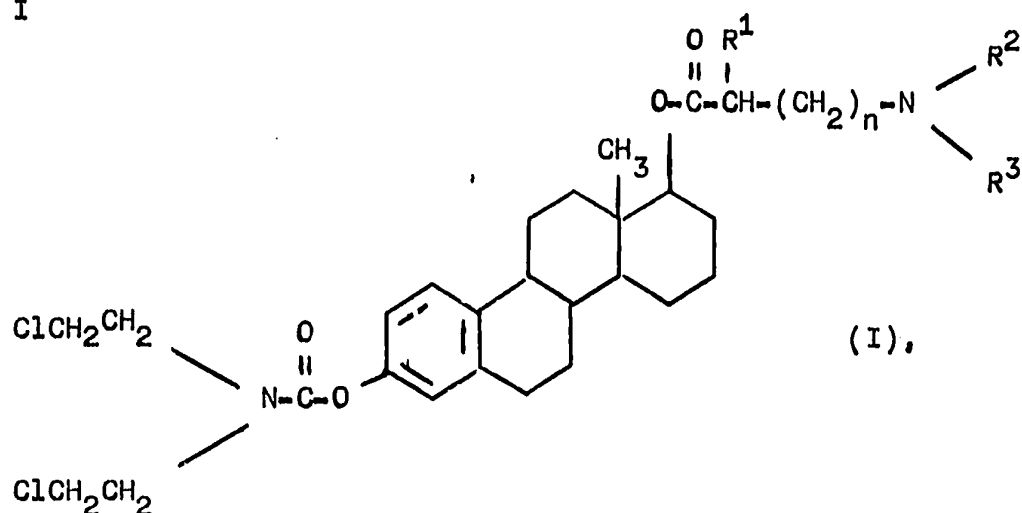
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Estern der allgemeinen Formel (I), wobei R^1 , R^2 und R^3 aus der Gruppe ausgewählt werden, die Wasserstoff oder niedere Alkyle mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen umfaßt, wobei R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom auch einen Ring mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden können und n gleich 0, 1 oder 2 ist, sowie pharmazeutisch akzeptierbare Salze dieser Verbindungen, beispielsweise durch Veresterung des Estramustins mit einer Aminosäure der allgemeinen Formel



bei der R^5 gleich R^3 oder wahlweise eine Schutzgruppe ist, so daß ein Zwischenprodukt mit der allgemeinen Formel II mit R^4 gleich $-\text{NR}^2\text{R}^5$ entsteht, aus der anschließend zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I die Schutzgruppe abgespalten wird. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können als antikanzerogene Mittel eingesetzt werden. Formel (I)

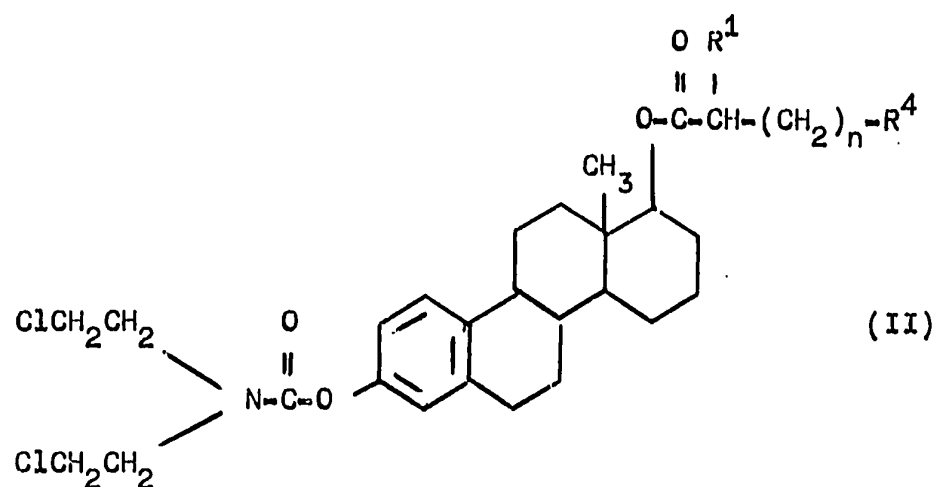


1. Verfahren zur Herstellung von Estern der allgemeinen Formel



wobei R^1 , R^2 und R^3 aus der Gruppe ausgewählt werden, die Wasserstoff oder niedere Alkyle mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen umfaßt, wobei R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom auch einen Ring mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden können und n gleich 0, 1 oder 2 ist, sowie pharmazeutisch akzeptierbare Salze dieser Verbindungen, gekennzeichnet durch

a) Veresterung des Estramustins mit einer Säure, die einen reaktionsfähigen Substituenten besitzt, so daß eine Verbindung mit der Formel II entsteht:



wobei R^4 ein reaktionsfähiger Substituent ist; und anschließendes Reagieren der Verbindung II mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , oder

b) Veresterung des Estramustins mit einer Aminosäure der allgemeinen Formel $\text{HOOC-CH}(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^2\text{R}^5$, bei der R^5



gleich R^3 oder wahlweise eine Schutzgruppe ist, so daß ein Zwischenprodukt mit der allgemeinen Formel II mit R^4 gleich $-NR^2R^5$ entsteht, aus der anschließend zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I die Schutzgruppe abgespalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen hergestellt werden, bei denen n gleich 0 ist.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen hergestellt werden, bei denen R^1 Wasserstoff ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen hergestellt werden, bei denen R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Wasserstoff, Methyl oder Ethyl besteht.

Verfahren zur Herstellung von Estern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuartiger Ester des Estramustins, die wegen ihrer antikanzerogenen Wirkung als Arzneimittel Verwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Estramustin, Estra-1,3,5(10)-Trien-3,17 β -Diol 3-/N,N-bis-(2-Chlorethyl)karbamat/ und verschiedene Ester dieser Verbindung sind z. B. aus der US-Patentschrift Nr. 3 299 104 als anti-neoplastische Mittel bekannt. Einer dieser Ester, 17-Estramustindihydrogenphosphatester oder kurz EMP, wurde weiterentwickelt, und ein wasserlösliches Salz dieses Esters, Estracyt^R, wird heute häufig zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt. Ein Problem bei der oralen Einnahme der wasserlöslichen Salze des EMP besteht in deren Wechselwirkung mit den in Nahrungsmitteln und Getränken enthaltenen Calciumionen. In Gegenwart von Calciumionen ergeben diese EMP-Salze Fällungen und bilden einen unlöslichen Komplex, der vom Magen-Darm-Trakt nicht aufgenommen wird und somit im Körper nur eine geringe Wirkung zeigt. Es wurden mehrere Versuche zur Überwindung dieses Problems unternommen, uzw. sowohl hinsichtlich der pharmazeutischen Herstellung von EMP-Salzen als auch von Estramustin selbst. Es wurden jedoch keine EMP-Modifikationen für die orale Anwendung gefunden, die in Gegenwart von Calciumionen die gleichen Plasmaspiegel der Haupt-EMP-Metabolite Estramustin und der entsprechenden 17-Ketoverbindung Estromustin erzeugen, wie dies beim wasserlöslichen Dinatriumsalz des EMP der Fall ist, wenn dieses bei Nichtvorhandensein von Calcium eingenommen wird.

Aminosäureester für pharmazeutische Zwecke sind in der Britischen Patentschrift Nr. 962 797 und in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0104746 beschrieben. Die Ziele der Erfindungen dieser Anmeldungen unterscheiden sich jedoch vom Ziel der vorliegenden Erfindung, und die veresterten Alkohole weisen - obwohl sie ein Steroidskelett enthalten - Strukturen auf, die sich stark von der des Estramustins unterscheiden.

Ziel der Erfindung

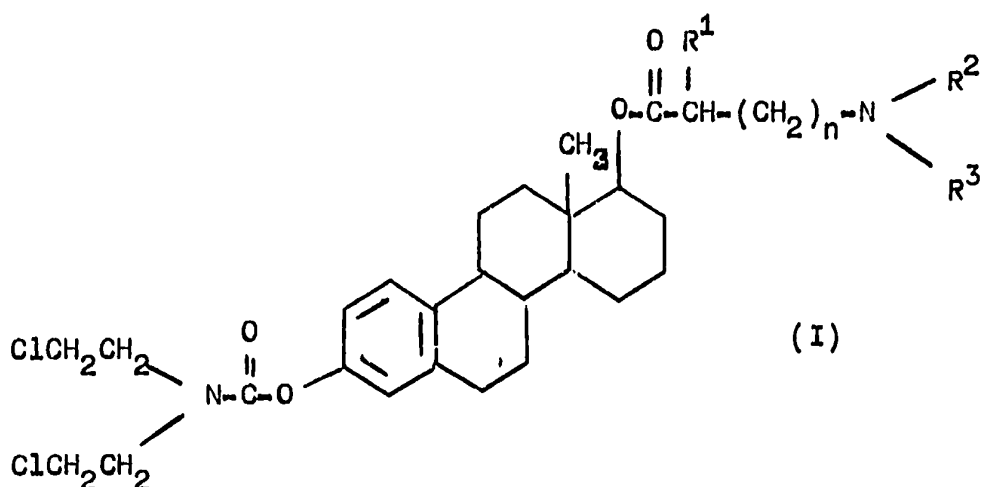
Durch die vorliegende Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Ester des Estramustins, deren antikanzerogene Wirkung auch in Gegenwart von Calciumionen erhalten bleibt, bereitgestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Ester des Estramustins zur Verfügung zu stellen, deren antikanzerogene Wirkung nicht durch die Anwesenheit von Calciumionen beeinträchtigt wird.

Unerwarteterweise wurde jetzt herausgefunden, daß sich das Problem der Wechselwirkung mit dem Calcium vermeiden läßt und daß die Plasmaspiegel des Estramustins und des Estromustins sowie die antikanzerogene Wirkung auf einem im wesentlichen unveränderten oder sogar höheren Niveau gehalten werden können, wenn das Estramustin in Form von bestimmten Aminosäureestern verabreicht wird.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung neuartiger Verbindungen, die folgende allgemeine Formel besitzen:



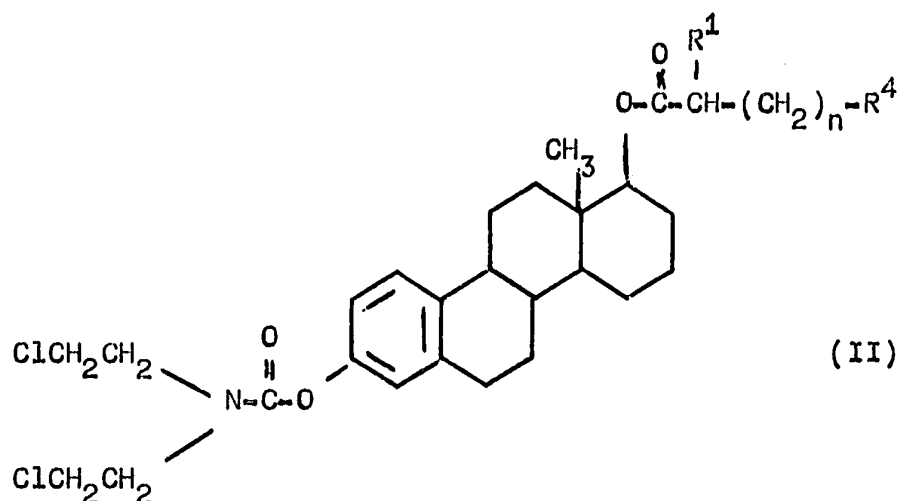
wobei R^1 , R^2 und R^3 aus Wasserstoff und niederen Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ausgewählt werden, R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom einen Ring mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden können und n gleich 0, 1 oder 2 ist; sowie auf pharmazeutisch akzeptierbare Salze dieser. Es werden die Verbindungen bevorzugt, bei denen n = 0, R^1 Wasserstoff und R^2 und R^3 gleich oder verschieden und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind.

Die folgenden Verbindungen werden besonders bevorzugt:

- 17-Estramustin N,N-Diethylaminoacetat,
- 17-Estramustin-4-(N,N-Diethylamino)butyrat,
- 17-Estramustin N-Methylaminoacetat,
- 17-Estramustin 2-Aminopropionat,
- 17-Estramustin N-Ethylaminoacetat,
- 17-Estramustin N-(2-Propyl)aminoacetat,
- 17-Estramustin 3-Aminopropionat,
- 17-Estramustin N-(1-Propyl)aminoacetat.

Die neuartigen Verbindungen werden normalerweise aus Estramustin unter Anwendung herkömmlicher Verfahren hergestellt, von denen zwei nachstehend erwähnt werden. Die Herstellung von Estramustin selbst wird zum Beispiel in der US-Patentschrift Nr. 3 299 104 offenbart.

Bei einem dieser Verfahren wird das Estramustin mit einer Säure verestert, die einen reaktionsfähigen Substituenten wie Halogen, z. B. Chlor-, Brom-, Jod- oder organisches Sulfonyloxy-, enthält, wobei sich organisch auf einen Kohlenwasserstoffrest bezieht, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzt, woraus sich ein Zwischenprodukt mit der Formel II ergibt.



Hierbei ist R^4 der reaktionsfähige Substituent. Das Zwischenprodukt wird dann mit Aminen der Formel HNR^2R^3 reagiert, wodurch die neuartigen Verbindungen mit der Formel I entstehen.

Gemäß der anderen Methode wird Estramustin mit einer Aminosäure verestert, die die allgemeine Formel $HOOC-CH(R^1)-(CH_2)_n-NR^2R^5$ besitzt, wobei R^5 gleich R^3 oder wahlweise eine Schutzgruppe ist, so daß ein Zwischenprodukt mit der allgemeinen Formel II entsteht, bei dem R^4 gleich $-NR^2R^5$ ist und aus dem anschließend

besitzt, wobei R^5 gleich R^3 oder wahlweise eine Schutzgruppe ist, so daß ein Zwischenprodukt mit der allgemeinen Formel II entsteht, bei dem R^4 gleich $-NR^2R^5$ ist und aus dem anschließend

die Schutzgruppe entfernt wird, um die Verbindungen mit der allgemeinen Formel I herzustellen. Beispiele für Substituenten R^5 , die die Aminogruppe schützen, sind t-Butoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl.

Zur Veresterung werden hinreichend bekannte Verfahren angewendet. Eine Art dieser Verfahren basiert auf Reaktionen mit reaktionsfähigen Derivaten der Säuren, wie zum Beispiel Azylchloriden, Bromiden und gemischten Anhydriden, und mit organischen Säuren, einschließlich jenen, die aus niederen Alkylchloroformaten gewonnen werden. Eine weitere Art dieser Methoden basiert auf Reaktionen mit Säuren in Gegenwart von Dehydratisierungsmitteln, z. B. 1,1-Carbonyldiimidazol und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide.

Die Salze der neuartigen Verbindungen werden aus der Grundform der Verbindung und pharmazeutisch akzeptierten Säuren hergestellt, z. B. jenen, die im International Journal of Pharmaceutics 3, 202 (1986) aufgeführt sind, das hiermit durch Bezugnahme einbezogen wird. Bevorzugte Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure und Ethansulfonsäure.

Von den Salzen der neuartigen Verbindungen werden die folgenden besonders bevorzugt: 17-Estramustin N-Methylaminoacetat, Hydrochlorid; 17-Estramustinaminoacetat, Hydrochlorid; 17-Estramustin N-Methylaminoacetat, Methansulfonat; 17-Estramustinaminoacetat, Methansulfonat; 17-Estramustin N-Methylaminoacetat, Ethansulfonat und 17-Estramustinaminoacetat, Ethansulfonat.

Obwohl die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung in erster Linie für die orale Einnahme bestimmt sind, ist es selbstverständlich, daß auch andere Wege der Verabreichung innerhalb des Umfangs der Erfindung liegen.

Pharmazeutische Gemische werden somit gewöhnlich aus einer vorgegebenen Menge einer oder mehrerer Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt. Derartige Gemische können die Form von Pulver, Granalien (Pellets), Zäpfchen, Kapseln oder Tabletten, Suspensionen usw., mit oder ohne, vorzugsweise jedoch mit, einem beliebigen der pharmazeutisch akzeptierbaren Stimuli annehmen. In einem Gemisch mit einem pharmazeutischen Binde- oder Trägermittel macht der aktive Bestandteil gewöhnlich etwa zwischen 0,01 und 95 und normalerweise zwi-

schen 0,05 und 80 Masseprozent des Gemisches aus. In derartigen Gemischen können Trägermittel, wie zum Beispiel Zellulose, Zucker, Talk, übliche Kunst- und Naturgummi, natürliche und synthetische Öle, Emulgierungs- und Dispersionsmittel, Wasser und ähnliches, verwendet werden. Zur Formung von Tabletten können Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon und Gleitmittel wie Magnesiumstearat benutzt werden. Den Tabletten können auch Abbaumittel wie Stärke beigemischt werden.

Die Gemische werden vorzugsweise in einer Einheitsdosierung formuliert, wobei jede Dosierung etwa zwischen 0,05 und 1000 mg - üblicher sind 5 bis 300 mg - des aktiven Bestandteils enthält. Der Ausdruck "Einheitsdosierung" bezieht sich auf physische Einzeleinheiten, die als unitäre Dosierungen für Menschen und Säugetiere geeignet sind, wobei jede Einheit in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Trägermittel eine vorgegebene Menge des neuen Esters enthält, die so berechnet ist, daß die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird.

Die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung ist innerhalb eines großen Dosierungsbereiches wirksam. So liegen die täglichen Dosen normalerweise innerhalb des Bereiches von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht. Bei erwachsenen Menschen wird der Bereich zwischen etwa 0,5 und etwa 50 mg/kg in einer Einzeldosis oder in geteilten Dosen bevorzugt. Selbstverständlich wird die tatsächlich verabreichte Menge der Verbindung durch einen Arzt in Abhängigkeit von den relevanten Umständen, einschließlich des zu behandelnden Zustandes, des gewählten Weges der Verabreichung, des Alters, des Gewichts und der Reaktion des einzelnen Patienten, sowie in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome des Patienten bestimmt. Aus diesem Grunde sollen die vorstehend genannten Dosierungsbereiche den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die hierin verwendeten Ausdrücke "pharmazeutische Gemische" und "pharmazeutisch akzeptierbar" umfassen sowohl Gemische und Bestandteile für die humanmedizinische als auch für die veterinärmedizinische Anwendung.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Umfang der vorliegenden Erfindung veranschaulichen; diesen jedoch nicht begrenzen, obwohl die darin genannten Verbindungen von besonderem Interesse für die von uns vorgesehenen Zwecke sind.

Beispiel 1

17-Estramustinchloracetat

Estramustin (4,4 g, 0,01 mol) wird in Toluol (100 ml) gelöst. Es wird Chloracetylchlorid (1,7 g, 0,015 mol) beigemischt, und die Lösung wird 1,5 Stunden bei einer Temperatur von 70 °C gehalten. Anschließend wird in einem Rotationsverdampfer bei einer Temperatur von 30 °C das Lösungsmittel entzogen. Der Rückstand wird mit Ethanol (40 ml) behandelt, und das Reaktionsprodukt kristallisiert. Das Reaktionsprodukt wird auf einem Filter abgeschieden und mit einigen Millilitern Ethanol gewaschen. Nach der Trocknung bei Raumtemperatur schmilzt das Chloracetat bei 95 °C. Ausbeute 4,9 g.

Beispiel 2

17-Estramustinbromacetat

Diese Verbindung wird mittels einer der in Beispiel 1 beschriebenen ähnlichen Methode aus Estramustin und Bromacetylchlorid hergestellt. Schmelzpunkt 109 °C.

Beispiel 3

17-Estramustin-N-Methylaminoacetat, Hydrochlorid

17-Estramustinchloracetat (5,2 g, 0,01 mol) wird bei Raumtemperatur in Acetonitril (40 ml) gelöst. Es wird Methylamin

(3,1 g, 0,1 mol) beigemischt, das bei 0 °C in kaltem Acetonitril (10 ml) gelöst wurde. Nach 3 Stunden werden das überschüssige Amin und das Lösungsmittel in einem Rotationsverdampfer entzogen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (50 ml) gelöst und dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen, wobei jedesmal der pH-Wert mittels Natriumbicarbonat-Lösung auf 7 bis 9 geregelt wird. Die Methylenchlorid-Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird vorsichtig verdampft. Der Rückstand wird in Acetonitril (40 ml) gelöst, und der N-

Methylaminoacetatester wird durch Beimischung einer Lösung aus Chlorwasserstoff und Ether (0,012 mol) ausgefüllt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag, der nach einigen Minuten des Rührens in Feinkristalle zerfällt. Das Reaktionsprodukt wird auf einem Filter abgeschieden und mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Acetonitril (1:1) gewaschen. Das Hydrochlorid wird anschließend bei Raumtemperatur 24 h im Vakuum getrocknet, Ausbeute 3,7 g. Schmelzpunkt 226 °C mit Zerfall. Die magnetische Kernresonanzspektroskopie zeigt, daß es sich bei der Struktur des Reaktionsproduktes um Estramustin 17-N-Methylaminoacetat handelt.

Beispiel 4

17-Estramustin N-Methylaminoacetat, Methansulfonat und Ethansulfonat

Unter Anwendung der in Beispiel 3 beschriebenen Methode - mit der Ausnahme, daß anstelle der Chlorwasserstoff-Ether-Lösung eine Methansulfonsäure- oder Ethansulfonsäure-Ether-Lösung verwendet wurde - wurde ein Methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 212 °C bzw. ein Ethansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 170 °C gewonnen (Verbindungen Nr. 4:1 bzw. 4:2).

Beispiel 5

17-Estramustin N-R²-N-R³-aminoacetat, Hydrochlorid

Unter Anwendung der in Beispiel 3 beschriebenen Methode mit geringfügigen Modifikationen wurden aus 17-Estramustinbromacetat Ester hergestellt, die die in Tabelle 1 beschriebenen Aminosubstituenten R² und R³ aufwiesen.

Tabelle 1

R^2	R^3	Hydrochlorid Schmelzpunkt in °C	verwendetes Amin
-CH ₃	-CH ₃	210	(CH ₃) ₂ NH
H	-CH ₂ CH ₃	220	CH ₃ CH ₂ NH ₂
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	170	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂
H	-CH(CH ₃) ₂	200	(CH ₃) ₂ CHNH ₂
H	-C(CH ₃) ₃	172	(CH ₃) ₃ CNH ₂
-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	158	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		210	NH

Beispiel 617-Estramustinaminoacetat, Hydrochlorid und Methansulfonat

Estramustin (4,4 g, 0,01 mol) und N-tert-butoxycarbonylglycin (1,75 g, 0,01) werden in Methylenchlorid (35 ml) gelöst. Es werden Dicyclohexylcarbodiimid (2,1 g, 0,01 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,1 g, 0,001 mol) beigemischt, und das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden gerührt. Der entstehende Dicyclohexylharnstoff wird durch Filtrierung entzogen, und das Lösungsmittel wird vorsichtig verdampft. Der ölige Rückstand wird in Acetonitril (10 ml) gelöst. Acetonitril (40 ml), das Chlorwasserstoff (0,03 mol) enthält, wird beigemischt, und das Gemisch wird 16 Stunden gerührt. Der entstehende Niederschlag wird auf einem Filter abgeschieden und aus Methanol/Ether rekristallisiert. Ausbeute 3,2 g 17-Estramustinaminoacetat, Hydrochlorid (Schmelzpunkt 220 °C), Verbindung Nr. 6:1), was durch die magnetische Kernresonanzspektroskopie bestätigt wurde.

Mittels der gleichen Methode - mit Ausnahme, daß anstelle des Chlorwasserstoffs Methansulfonsäure (0,03 mol) verwendet und auf die Rekristallisierung verzichtet wurde - wurde 17-Estramustinaminoacetat, Methansulfonat (Verbindung Nr. 6:2) mit einem Schmelzpunkt von 206 °C gewonnen.

Beispiel 717-Estramustinaminopropionate, Hydrochloride

Mittels der in Beispiel 6 beschriebenen Methode wurden die folgenden Salze gewonnen:

17-Estramustin 2-L-Aminopropionat, Hydrochlorid, Schmelzpunkt 248 °C, aus N-tert-butoxycarbonal-L-alanin,
17-Estramustin 3-Aminopropionat, Hydrochlorid, Schmelzpunkt 223 °C, aus N-tert-butoxycarbonyl- β -alanin.

Beispiel 817-Estramustinaminoacetat, Methansulfonat

Dem in Methylenchlorid (30 ml) gelösten Estramustin (4,4 g, 0,01 mol) werden N-Benzoyloxycarbonylglycin (2,2 g, 0,01 mol), Dicyclohexylcarbodiimid (2,25 g, 0,011 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,12 g, 0,001 mol) beigemischt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Der entstehende Dicyclohexylharnstoff wird durch Filtrierung entzogen. Das Filtrat wird mit Salzsäure (2 mol/l, 10 ml), Wasser (10 ml), Natriumcarbonat-Lösung (1 mol/l, 25 ml) und Wasser (25 ml) gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird in einem Rotationsverdampfer verdampft. Der Ölrückstand wird in Ethanol (125 ml) gelöst.

Anschließend wird Palladium auf Kohlenstoff (1 g, Pd-Gehalt 5 %) beigemischt und das Gemisch bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur mit Wasserstoff behandelt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch filtriert, und das Lösungsmittel wird vorsichtig verdampft. Der Rückstand wird in Acetonitril (75 ml) gelöst. Anschließend wird Methansulfonsäure (1 g, 0,01 mol) beigemischt. Nach 18stündigem Rühren des Gemisches wird der Niederschlag auf einem Filter aufgefangen, mit Acetonitril gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute 3,7 g 17-Estramustinaminoacetat, Methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 204 °C.

Beispiel 917-Estramustin 4-(N,N-Dimethylamino)butyrat, Hydrochlorid

Dem in Methylenchlorid (50 ml) gelösten Estramustin wird 4-Dimethylaminobutyrylchlorid, Hydrochlorid, (1,3 g, 0,01 mol) bei-

gemischt. Die Mischung wird 2 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft, und das entstehende Öl kristallisiert. Das Reaktionsprodukt wird mit aktiviertem Kohlenstoff in Ethanol-Lösung behandelt und aus dem Ethanol/Ether rekristallisiert. Ausbeute 6,5 g. Schmelzpunkt 205 °C. Bei dem Reaktionsprodukt handelt es sich um 17-Estramustin 4-(N,N-Dimethylamino)butyrat, Hydrochlorid, was durch die magnetische Kernresonanzspektroskopie bestätigt wurde.

Beispiel 10

Wchselwirkungen mit Calciumionen

Lösung A: 0,3 mol/l Calciumdiethansulfonat. Calciumcarbonat (1,38 g, 15 mmol) wird durch Beimischung einer Ethansulfonsäure-Lösung mit 1,0 mol/l gelöst, bis ein stabiler pH-Wert von 5,3 erreicht ist. Die Lösung wird mit Wasser auf 50 ml verdünnt.

Lösung B: 0,03 mol/l Calciumdiethansulfonat. Ein Teil der Lösung A wird mit 9 Teilen Wasser verdünnt.

Lösung C: 0,05 mol/l Natriumacetat/Essigsäure-Pufferlösung mit einem pH-Wert von 4,5. Eisessig (3,0 g, 0,05 mol) wird in 800 ml Wasser gelöst, mit 1 mol/l Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 4,5 titriert und auf 1 l verdünnt.

Die Testverbindung wird in 50 ml der Lösung C gelöst. Innerhalb weniger Minuten wird eine klare Lösung erhalten. Nach 5 Minuten wird durch Beimischung von 1 ml der Lösung A oder B eine äquimolare Menge an Calciumionen zugesetzt. Das Gemisch ist 3 h zu beobachten.

T E S T V E R B I N D U N G	Menge		beigemischte Lösung, mmol Calciumionen		Beobachtung
	mg	mol			
Estramustin-phosphat, Dinatriumsalz	16	0,03	B,	0,03	wird sofort trüb
Verbindung Nr. 6:2	178	0,3	A,	0,3	bleibt klar
Verbindung Nr. 4:2	186	0,3	A,	0,3	bleibt klar

Die Ergebnisse zeigen, daß die neuartigen Verbindungen in Gegenwart von Calciumionen bei Konzentrationen, die das 10-fache der zur unmittelbaren Bildung eines ungelösten Estramustinphosphat-Calcium-Salzes erforderlichen Konzentrationen an Estramustinphosphat-Dinatriumsalz betragen, keinerlei Niederschlag bilden.

Beispiel 11

Vergleich von Estramustinphosphat mit neuartigen Estramustinestern bezüglich der oralen biologischen Aufnehmbarkeit von Estramustin bei Hunden

Verschiedene Gemische wurden Gruppen von je vier Spürhunden oral verabreicht. Die Dosis entsprach 140 mg Estramustinphosphat. Vor der Dosierung fasteten die Tiere, und nach der Dosis wurden 50 ml 0,01 M Salzsäure verabreicht. Mittels der Gaschromatografie wurden Blutproben auf Estramustin untersucht (Andersson, S-B, et al., Acta Pharm. Suec. 19, 1 (1982)).

Es wurden folgende Gemische verwendet:

1. Wäßrige Lösung des Estramustinphosphat-Dinatriumsalzes,
2. wäßrige Lösung der Verbindung Nr. 6:2,
3. wäßrige Lösung der Verbindung Nr. 4:2.

Tabelle 1 zeigt, gegenüber den Zeitkurven, die Bereiche der Plasmakonzentration (AUC) des Estramustins bei Hunden. Die Mittelwerte betrugen 54 ± 62 ng/ml x Stunden für Estramustinphosphat, 118 ± 60 ng/ml x Stunden für die Verbindung Nr. 6:2 und 83 ± 62 ng/ml x Stunden für die Verbindung Nr. 4:2.

TABELLE 1

Orale biologische Aufnehmbarkeit von Estramustin bei Hunden. AUC-Werte nach der Verabreichung von Lösungen der Estramustinester

Hund Nr.	Estramustinphosphat-Dinatriumsalz	Verbindung Nr. 6:2	Verbindung Nr. 4:2
8727	147	100	-
8729	16,4	140	94,0
8731	34,0	45,8	79,8
8733	19,5	184,8	-
8735	-	-	2,6
8742	-	-	153,4
Mittel $\pm$ S.D.	$54,3 \pm 62,4$	118 ± 59	$82,6 \pm 62,0$

Beispiel 12Formulierung, reine Tabletten

I	Verbindung Nr. 6:2, mg	160
	Maisstärke, mg	15
II	Polyvidon, mg	8
	Ethanol	q.s.
III	Maisstärke, mg	15
	Magnesiumstearat, mg	2

I wird gemischt und mit Lösung II granuliert. Nach dem Trocknen und dem Mahlen durch ein 1-mm-Sieb wird III beigemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 200 mg komprimiert.

Beispiel 13Formulierung, Kapseln

Das Gemisch aus Beispiel 12 wird in Hartkapseln der Größe Nr. 1 gefüllt.