



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

A61K 31/565 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004138807/15, 22.05.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2003(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2002 EP 02077119.2

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2005

(45) Опубликовано: 10.06.2008 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: DE 19613698 A1, 23.01.1997. WO
97/06807 A2, 27.02.1997. RU 2113849 C1
27.06.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.12.2004(86) Заявка РСТ:
EP 03/50187 (22.05.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/102012 (11.12.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ДЕ НЕЙС Хенрик (NL),
ВАН ДЕР ВОРТ Хендрикус Адрианус Антониус
(NL),
ЛЕЙСЕН Дирк (NL),
ГРОТЕНХЕЙС Арей Ян (NL)

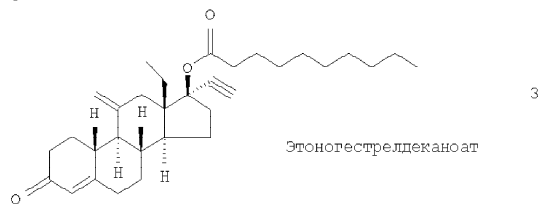
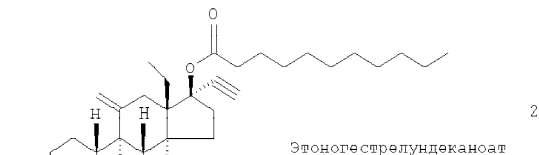
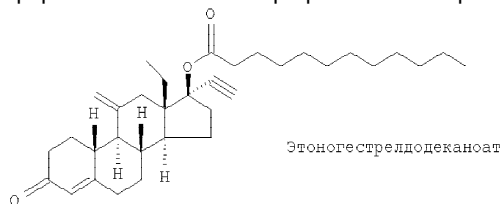
(73) Патентообладатель(и):

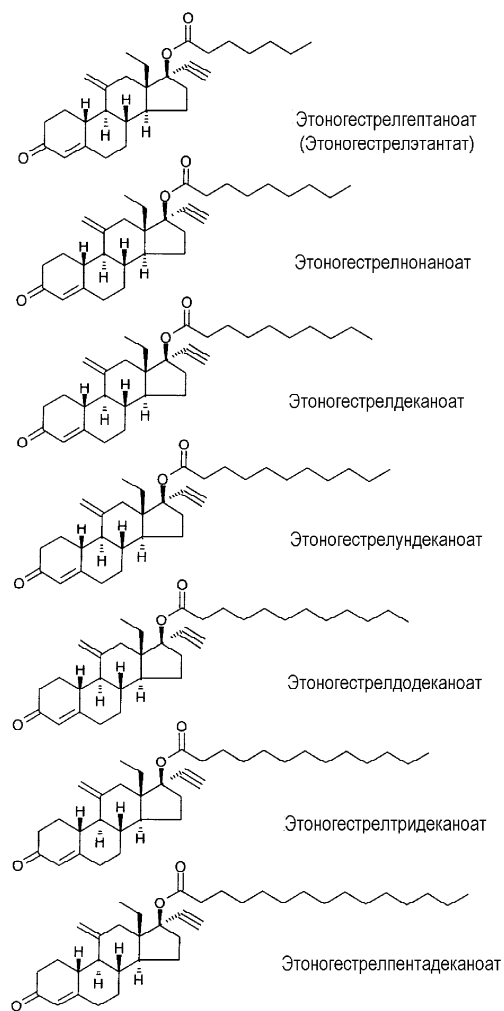
Н.В.ОРГАНОН (NL)

(54) НОВЫЕ СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ ЭТОНОГЕСТРЕЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и медицины и касается новых сложных эфиров этонгестрела формулы 1, 2, 3, используемых для мужской и женской контрацепции. Соединения обладают улучшенным фармакокинетическим профилем. 3 н.п. ф-лы, 2 ил.





ФИГ. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)**C07J 1/00** (2006.01)**A61P 15/16** (2006.01)**A61P 15/18** (2006.01)**A61P 5/34** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004138807/15, 22.05.2003**(24) Effective date for property rights: **22.05.2003**(30) Priority:
30.05.2002 EP 02077119.2(43) Application published: **27.05.2005**(45) Date of publication: **10.06.2008 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **30.12.2004**(86) PCT application:
EP 03/50187 (22.05.2003)(87) PCT publication:
WO 03/102012 (11.12.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

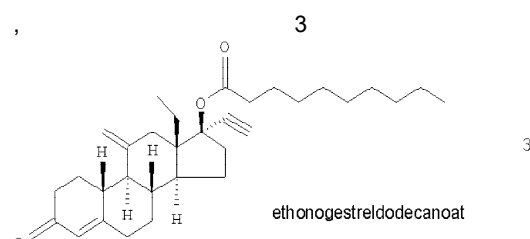
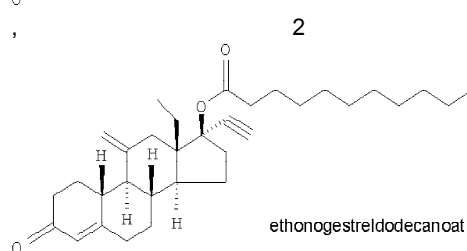
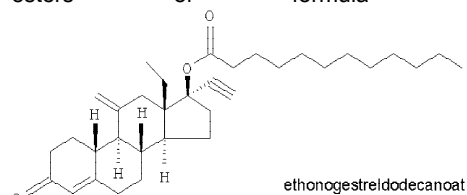
**DE NEJS Khenrik (NL),
VAN DER VORT Khendrikus Adrianus Antonius
(NL),
LEJSEN Dirk (NL),
GROTENKheJS Arej Jan (NL)**

(73) Proprietor(s):

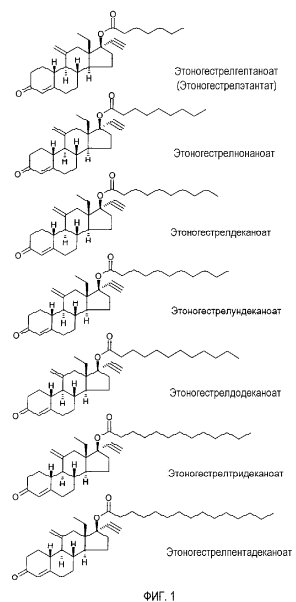
N.V.ORGANON (NL)(54) **NEW ESTERS OF ETHONOGESTREL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmacology
and medicine and concerns ethonogestrel new
esters of formula 1, applied for male and female contraception.
Compositions are characterised by improved
disposition profile.EFFECT: production of composition with
improved disposition profile.

3 cl, 2 dwg, 1 ex



ФИГ. 1

Область техники, к которой относится изобретение

Объект изобретения относится к области (мужской и женской) контрацепции, (мужской и женской) заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и к области лечения/предотвращения гинекологических нарушений.

5 Известный уровень техники

Способы контрацепции для мужчин и женщин важны для репродуктивного здоровья во всем мире.

Однако до сих пор отсутствуют эффективные рациональные способы мужской контрацепции.

10 Посредством мужской контрацепции пытаются подавить сперматогенез через угнетение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гонадотропина. Это приводит к снижению уровней интратестикулярного тестостерона и блокированию сперматогенеза.

Введение гестагена приводит к зависящему от дозы подавлению гонадотропина
15 гипофиза и, следовательно, к снижению уровней тестостерона и обратимому подавлению сперматогенеза. Для компенсации пониженных уровней тестостерона требуется экзогенный андроген. Аналогичным образом могут осуществлять мужскую ЗГТ, приводящую к замещению тестостерона экзогенным андрогеном, который более безопасен для предстательной железы, чем эндогенный тестостерон.

20 Известно использование гестагенов совместно с андрогенами для применения в мужской контрацепции (Guerin and Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199).

Однако в мужской контрацепции и мужской ЗГТ не предлагали использовать специфические сложные эфиры этоногестрела.

25 Кроме того, известно использование гестагенов совместно с эстрогенами для применения в женской контрацепции (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

Гестагены широко используют в женской контрацепции и в женской ЗГТ. Наиболее широко распространены в контрацепции пероральные комбинированные
30 гестаген-эстрогенные контрацептивы. Введение такой комбинации приводит к ряду действий: оно блокирует овуляцию, препятствует циклическому изменению эндометрия, что снижает возможность успешной имплантации, увеличивая вязкость слизи, выделяемой шейкой матки, что затрудняет проникновение спермы. Большинство таблеток, содержащих только гестагены (POP's), предназначены для получения только последнего эффекта.

35 Женская ЗГТ предназначена для восполнения эндогенного эстрогена при лечении больных в период до и после менопаузы («приливы», вагинальная сухость) и при предотвращении симптомов долговременной эстрогенной недостаточности. Последние включают остеопороз, болезнь коронарных артерий, мочеполовое недержание и, возможно, также болезнь Альцгеймера и колоректальный рак. Недостатки долгосрочного, ничем не ограниченного введения эстрогенов связаны с возрастанием пролиферации
40 эндометрия, которое, в свою очередь, может увеличивать опасность заболевания эндометриальным раком. По этой причине, совместно, в долгосрочном режиме, вводят гестагены из-за их способности понижать пролиферативную активность эндометриального эпителия и стимулировать секреторную трансформацию.

45 Однако в женской контрацепции, женской ЗГТ и при лечении/предотвращении гинекологических нарушений не предлагали использовать специфические сложные эфиры этоногестрела.

Объект изобретения раскрывает новые сложные эфиры этоногестрела, такие как этоногестрелдеcanoат, этоногестрелундеcanoат и этоногестрелдодеcanoат, которые, как
50 было неожиданно обнаружено, обладают лучшим фармакокинетическим профилем, чем другие сложные эфиры этоногестрела. Эти сложные эфиры обеспечивают длительность действия введенной разовой дозы гестагена.

Существо изобретения

Объектом изобретения являются новые сложные эфиры гестагена, такие как этоногестрелдеканат, этоногестрелундеканат и этоногестрелдодеканат, и их использование как в мужской, так и в женской контрацепции, а также в мужской и женской ЗГТ.

- 5 Кроме того, также предполагают использование этих эфиров для лечения и предотвращения женских гинекологических нарушений, таких как эндометриоз, меноррагия, менометроррагия, предменструальный синдром и дисменорея.

Чертежи

- 10 Фиг.1. Химические структуры этоногестрелгептаноата (или этоногестрелэнантата), этоногестрелнонаноата, этоногестрелдеканата, этоногестрелундеканата, этоногестрелдодеканата, этоногестрелтридеканата и этоногестрелпентадеканата.

- Фиг.2а. Воздействие одной внутримышечной (в/м) инъекции этоногестрела, этоногестрелгептаноата (этоногестрелэнантата), этоногестрелнонаноата и этоногестрелундеканата на плазменные уровни этоногестрела у мужской особи здорового кролика. Средние значения и среднеквадратичные отклонения получены при N=3.

- 15 Фиг.2b. Воздействие одной внутримышечной (в/м) инъекции этоногестрелгептаноата (этоногестрелэнантата), этоногестрелнонаноата, этоногестрелдеканата, этоногестрелундеканата, этоногестрелдодеканата, этоногестрелтридеканата на плазменные уровни этоногестрела у мужской особи здорового кролика. Средние значения и среднеквадратичные отклонения получены при N=3.

Подробное описание изобретения

Объектом изобретения являются соединения этоногестрелдеканата, этоногестрелундеканата и этоногестрелдодеканата.

- Изобретение предлагает контрацептивный набор или набор для ЗГТ, включающий 25 контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество этоногестрелдеканата, и/или этоногестрелундеканата, и/или этоногестрелдодеканата как для мужской, так и женской контрацепции и для ЗГТ.

- Объектом изобретения, кроме того, является использование контрацептивно и/или терапевтически эффективного количества этоногестрелдеканата, и/или 30 этоногестрелундеканата, и/или этоногестрелдодеканата для получения лекарственного препарата для контрацепции и/или ЗГТ. В предпочтительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для мужской контрацепции и/или мужской ЗГТ. В другом варианте осуществления лекарственный препарат используют для женской контрацепции и/или женской ЗГТ.

- 35 Объектом изобретения, кроме того, является способ контрацепции и/или ЗГТ, включающий введение пациенту контрацептивно и/или терапевтически эффективного количества этоногестрелдеканата, и/или этоногестрелундеканата, и/или этоногестрелдодеканата. В предпочтительном варианте осуществления пациентом является пациент мужского пола. В другом варианте осуществления пациентом является 40 пациент женского пола.

- Объектом изобретения, кроме того, является использование терапевтически эффективного количества этоногестрелдеканата, и/или этоногестрелундеканата, и/или 45 этоногестрелдодеканата для получения лекарственного препарата для лечения и/или предотвращения женских гинекологических нарушений, таких как эндометриоз, меноррагия, менометроррагия, предменструальный синдром и дисменорея.

- Объект изобретения, кроме того, предусматривает способ лечения и/или 50 предотвращения женских гинекологических нарушений, таких как эндометриоз, меноррагия, менометроррагия, предменструальный синдром и дисменорея, включающий введение пациенту женского пола терапевтически эффективного количества этоногестрелдеканата, и/или этоногестрелундеканата, и/или этоногестрелдодеканата.

Соединения по объекту изобретения могут быть введены любым пригодным способом, доступным квалифицированному специалисту.

В случае перорального введения предлагается твердая лекарственная форма, такая как

таблетка или капсула. Соединения по изобретению могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем, таким как описанные в ссылке: Gennaro et al, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, см., в частности, Часть 5: Pharmaceutical Manufacturing). Соединения по

5 настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель могут быть спрессованы в твердые стандартные лекарственные формы, такие как пилюли, таблетки, или могут быть получены в виде капсул или суппозитория. С помощью фармацевтически приемлемых жидкостей соединения могут найти применение как препарат для инъекций, в виде раствора суспензии, эмульсии, или использоваться в виде аэрозолей, например
10 назальный аэрозоль. Для изготовления стандартных лекарственных форм, например таблеток, предлагают использование таких традиционных добавок, как наполнители, красители, полимерные связывающие вещества, смазывающие вещества, усилители текучести, глйданты и тому подобное. В общем, может быть использована любая фармацевтически приемлемая добавка, которая не препятствует деятельности активных
15 соединений. Соединения по данному изобретению могут, кроме того, быть включены в имплантат, вагинальное кольцо, пластырь, гель и тому подобное.

Пригодные носители, с которыми композиции могут быть введены больному, включают лактозу, крахмал, производные целлюлозы и тому подобное или их смеси, используемые в соответствующих количествах.

20 Доза и схема введения соединений по изобретению или их фармацевтических композиций, которые должны быть введены пациенту, зависят от желаемого терапевтического эффекта и варьируют в зависимости от способа введения и возраста и состояния конкретного пациента, которому препарат должен быть введен, и/или конкретного контрацептива, или схемы проведения ЗГТ. Типичные дозированные
25 количества варьируют от 0,001 до 5 мг на кг массы тела.

Настоящее изобретение, кроме того, раскрывают в нижеследующем примере, который никоим образом не предполагает ограничить объем заявленного изобретения.

Пример. Кинетика C7, C9, C10, C11, C12 и C13 сложных эфиров этоногестрела у кроликов

30 Нижеследующие сложные эфиры этоногестрела были получены и испытаны на кроликах:

- этоногестрелгептаноат;
- этоногестрелнонаноат;
- этоногестрелдеcanoат;
- 35 - этоногестрелундеcanoат;
- этоногестрелдодеcanoат;
- этоногестрелтридеcanoат.

Кроме того, был получен этоногестрелпентадеcanoат.

Фиг.1 показывает химическую структуру вышеуказанных соединений.

40 Кроме того, в качестве элемента сравнения был включен этоногестрел.

Получение сложных эфиров этоногестрела

Общую методологию получения сложных эфиров из спиртов можно найти в работе Green T.W. et al., "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons NY, 1999 (третье издание). Получение сложных эфиров из третичных спиртов (таких как
45 этоногестрел) может быть выполнено несколькими способами, например:

1) третичный спирт, карбоновая кислота, ангидрид трифторуксусной кислоты, DE 1013284 (1956); 2) третичный спирт, хлорангидрид кислоты, пиридин, Watson, T.G. et al., Steroids 41, 255 (1983); 3) третичный спирт, хлорангидрид кислоты, TIOEt, Shafiee, A. et al., Steroids 41, 349(1983); 4) третичный спирт, ангидрид карбоновой
50 кислоты, TsOH, бензол, Johnson A.L., Steroids, 20, 263, (1972); 5) третичный спирт, ангидрид карбоновой кислоты, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al., Steroids 41, 349 (1983).

Получение (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[1-(1-оксоноил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-она] (этоногестрелнонаноата).

а) Раствор нонановой кислоты (1,95 г) в сухом толуоле (8 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (2,6 г). После 30 мин перемешивания добавляли (17 α)-13-этил-17-гидрокси-11-метил-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрел, 2,0 г) в сухом толуоле (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, насыщенным водным раствором кислого углекислого натрия, водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (толуол/этилацетат, 95:5). Продукт (2,08 г) растворяли в этилацетате (40 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали с водным гидроксидом натрия (1М, 13 мл) в течение 2 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом; объединенные органические фазы промывали ледяным водным раствором гидроксида натрия (1М), водой и насыщенным раствором соли, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография позволила получить (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксононил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,8Гц), 2,69-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса [M+H]⁺ составляет 465,3358. Рассчитанная масса [M+H]⁺ составляет 465,3363.

Этоногестрелгептаноат, этоногестрелдеканат, этоногестрелундеканат, этоногестрелдодеканат, этоногестрелтридеканат и этоногестрелпентадеканат были получены способами, аналогичными описанному выше.

б) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксогептил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он](этоногестрелгептаноат).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,68-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,24 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса [M+H]⁺ составляет 437,3027. Рассчитанная масса [M+H]⁺ составляет 437,3050.

с) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксодецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он] (этоногестрелдеканат).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,84 (шир.с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,67-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса [M+H]⁺ составляет 479,3508. Рассчитанная масса [M+H]⁺ составляет 479,3519.

д) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксоундецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он] (этоногестрелундеканат).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,68-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,06 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса [M+H]⁺ составляет 493,3664. Рассчитанная масса [M+H]⁺ составляет 493,3676.

е) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксододецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он] (этоногестрелдодеканат).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса [M+H]⁺ составляет 507,3829. Рассчитанная масса [M+H]⁺ составляет 507,3832.

ф) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксотридецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он] (этоногестрелтридеканат).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20

(м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса $[M+H]^+$ составляет 521,4007. Рассчитанная масса $[M+H]^+$ составляет 521,3989.

г) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксопентадецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он] (этоногестрелпентадеканат).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 5,89 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,85 (шир.с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6Гц), 2,65-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1Гц). Измеренная масса $[M+H]^+$ составляет 549,4278. Рассчитанная масса $[M+H]^+$ составляет 549,4302.

Фармакокинетические исследования на кролике

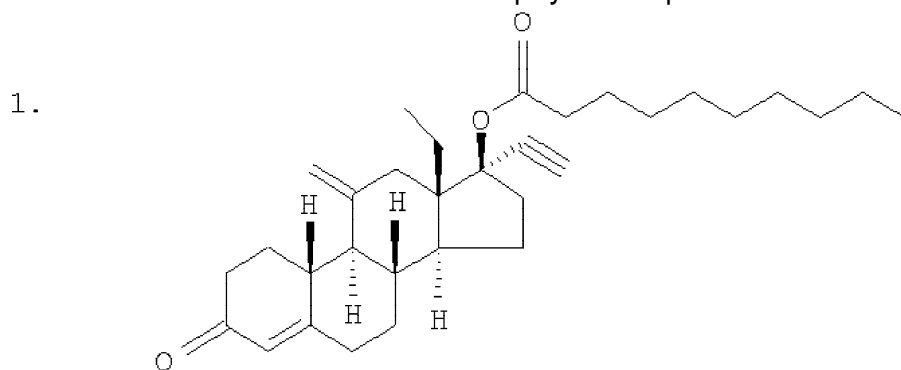
Для определения фармакокинетического профиля различных сложных эфиров этоногестрела, после парентерального введения, была выбрана модель в/м введения кастрированному кролику вместо п/к введения. Кратко, кроликов инъецировали один раз (1 день) указанными этоногестрел-эфирами в арахисовом масле (с концентрацией 40 мг/мл) из расчета 20 мг/кг. В 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 и 133-ий дни осуществляли забор крови из ушной артерии в пробирки, содержащие ЭДТУК. Была получена ЭДТУК-плазма (1500 г, 15 мин), которую сохраняли при -20°C. С помощью ЖХ-МСМС (LC-MSMS) в образцах определяли количество родительского соединения (этоногестрела). Нижний предел содержания вещества для этого нового анализа составляет 0,5 нмоль/л; в интервале от 0 до 250 нмоль/л получили линейную кривую с корреляционным коэффициентом, равным 0,9998.

Как показано на фиг.2а, сам этоногестрел приводит к очень высоким пиковым уровням этоногестрела (200 нмоль/л), которые за 28 дней уменьшаются до уровней этоногестрела менее чем 1 нмоль/л. Этоногестрелгептаноат также дает высокие исходные пиковые уровни этоногестрела (120 нмоль/л). Этоногестрелнонаноат дает более низкие пиковые уровни и длительность действия сывороточных уровней этоногестрела, превышающих 1 нмоль/л. По сравнению с другими двумя эфирами, показанными на фиг.2а, этоногестрелундеканат дает наиболее оптимальный баланс между исходными пиковыми уровнями (максимальный уровень составляет 13 нмоль/л после восьми дней) и продолжительностью действия (более 92 дней уровни этоногестрела превышали 1 нмоль/л).

Как показано на фиг.2b, этоногестрелдеканат дает исходный пиковый уровень в 24 нмоль/л после 5 дней, тогда как этоногестрелдодеканат дает исходный пиковый уровень в 9 нмоль/л после 8 дней. С этоногестрелтридеканатом исходных уровней этоногестрела не наблюдали.

Как следует из фиг.2а и 2b, предпочтительными сложными эфирами этоногестрела являются этоногестрелдеканат, этоногестрелундеканат и этоногестрелдодеканат.

Формула изобретения

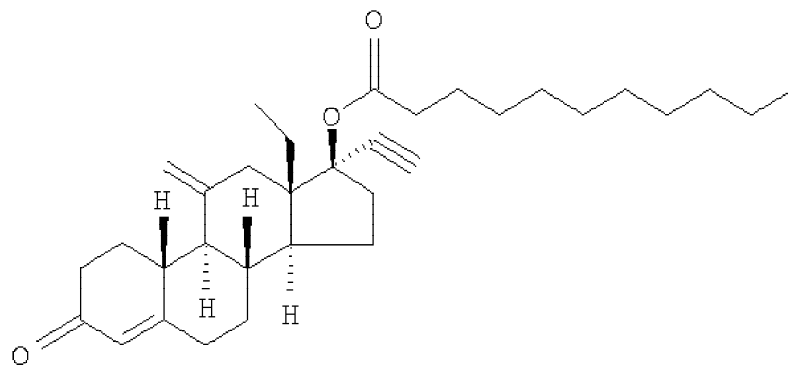


Этоногестрелдеканат.

2.

5

10



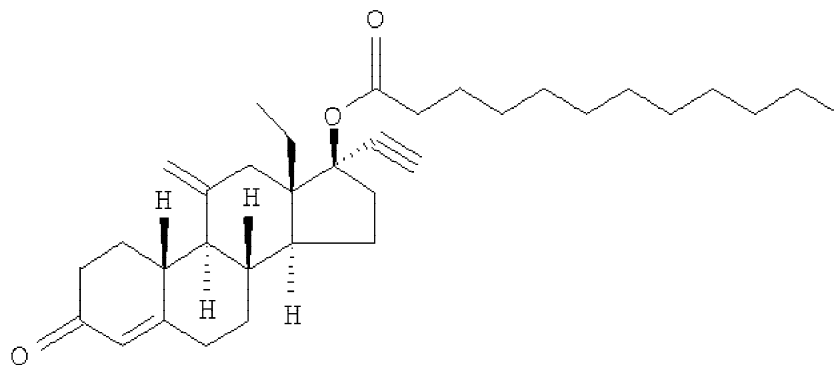
Этоногестрелундеканат.

3.

15

20

25



Этоногестрелдодеканоат.

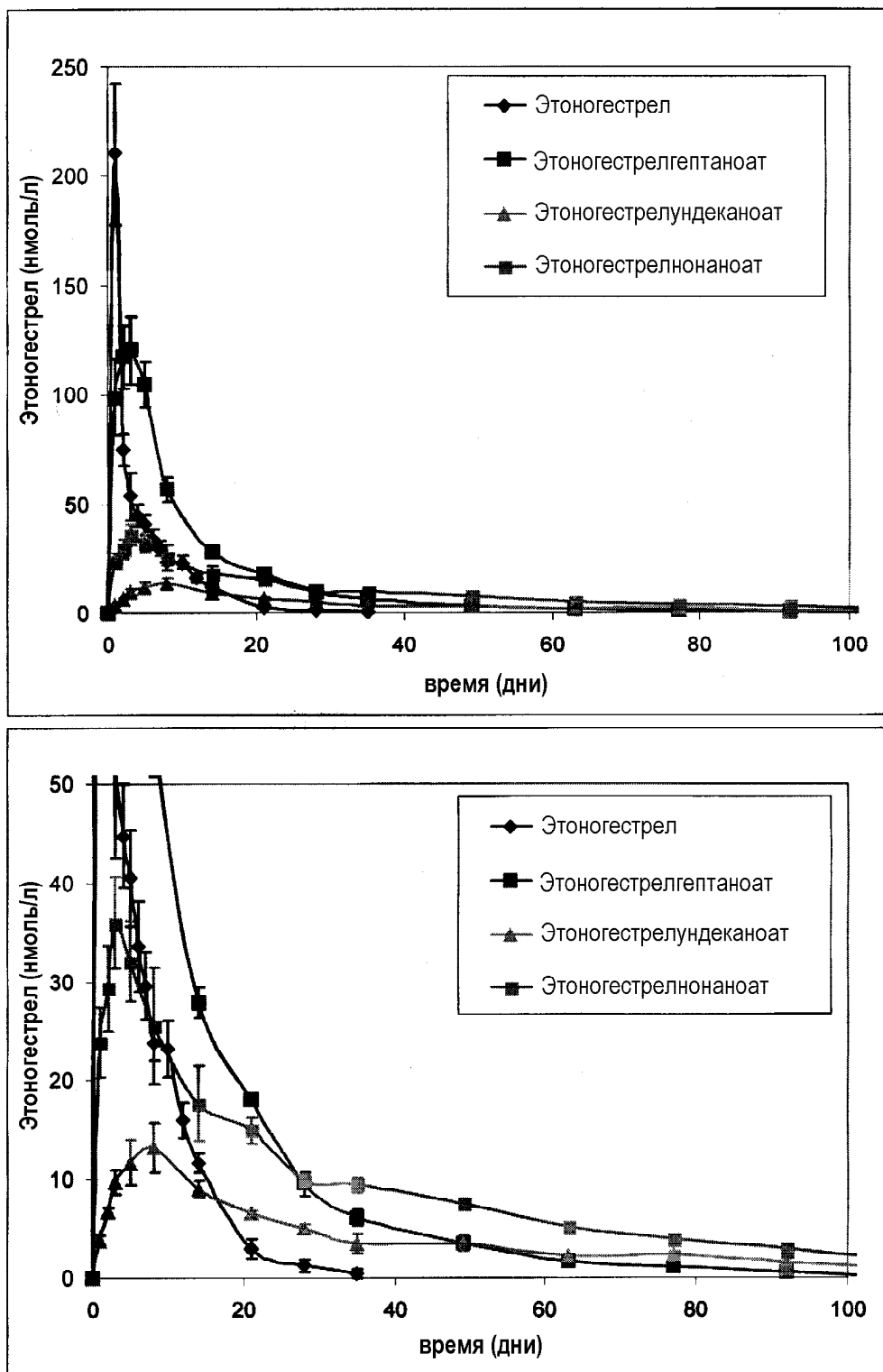
30

35

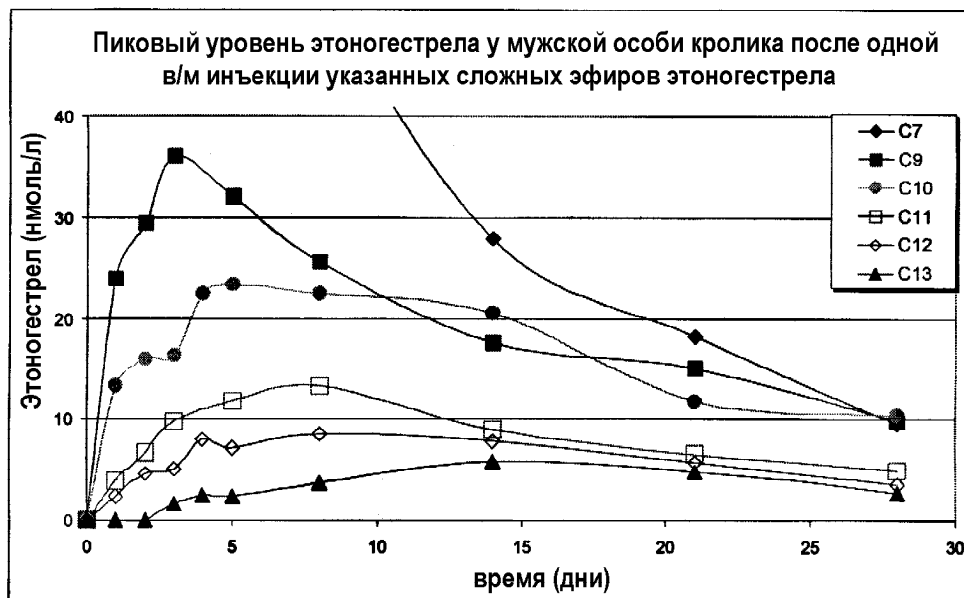
40

45

50



ФИГ. 2а



- C7: Этоногестрелгептаноат
 C9: Этоногестрелнонаноат
 C10: Этоногестрелдеcanoат
 C11: Этоногестрелундеcanoат
 C12: Этоногестрелдодеcanoат
 C13: Этоногестрелтридеcanoат

ФИГ. 2b