

Новые высокоактивные гестагены прегнанового ряда

О. А. Зейналов, В. А. Андрияшина, К. Г. Скрябин

ОРХАН АХМЕДОВИЧ ЗЕЙНАЛОВ — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией готовых лекарственных форм центра «Биоинженерия» РАН. Область научных интересов: фармакология, биологически активные соединения, биотехнология стероидов.

ВАЛЕНТИНА АЛЕКСАНДРОВНА АНДРЮШИНА — кандидат химических наук, заведующая лабораторией биотехнологии стероидов центра «Биоинженерия» РАН. Область научных интересов: химия и технология биологически активных соединений, биотехнология стероидов.

КОНСТАНТИН ГЕОРГИЕВИЧ СКРЯБИН — доктор биологических наук, профессор, академик РАСХН, директор Центра «Биоинженерия» РАН. Область научных интересов: молекулярная биология, генетическая инженерия, биотехнологические процессы для получения физиологически активных соединений (пептидных гормонов, стероидов, вакцин).

117312, Москва, Проспект 60-летия Октября, д. 7, центр «Биоинженерия» РАН, тел. 135-30-49, 135-15-30, факс 135-05-71, E-mail andryushina@biengi.ac.ru; andryushina@rambler.ru

Стероидные лекарственные препараты занимают важное место среди синтетических лекарственных средств. Благодаря своей уникальной биологической активности, не ограничивающейся гормональным действием, они используются при лечении свыше 100 распространенных заболеваний, проявляя противовоспалительную, антиаллергическую, противошоковую, канцеролитическую, диуретическую и многие другие виды активности. В настоящее время большинство стероидных препаратов представляют собой структурные модификации природных соединений. Природные стероиды синтезируются живыми организмами и являются биологическими регуляторами фундаментальных процессов их жизнедеятельности: координированного роста, дифференцировки, размножения, адаптации, поведения [1]. Общий предшественник всех стероидных соединений — холестерин (холестерол). Биосинтез стероидов из холестерина в организме представлен на схеме 1.

Как видно из схемы, прогестины (прогестерон и его метаболит 17-гидроксипрогестерон), являются ключевыми соединениями в биосинтезе всей гаммы стероидных гормонов: андростанов, эстрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Кроме того, прогестины — главные стероидные продукты яичников и плаценты, выполняют важную функцию регуляции репродуктивных процессов. Поэтому прогестинам в медицине отводится особая роль.

Еще в 1935 г. А. Бутенандт и Л. Ружичка были удостоены Нобелевской премии за разработку методики синтеза природного гормона прогестерона. Название этого гормона второй фазы менструального цикла, как известно, отражает основную точку его приложения в организме: «pro gestation» («для беременности»). В настоящее время имеется довольно большое число синтетических аналогов прогестерона — гестагенов, также именуемых прогестинами или прогестагенами.

Спектр использования препаратов гестагенов необычайно широк. В медицине их применяют для лечения недостаточности лютеиновой фазы менструаль-

ного цикла и других прогестерондефицитных состояний, гиперпластических состояний эндометрия, для устранения угрозы прерывания беременности, с целью контрацепции, а также для лечения гормонозависимых опухолей [2]. Достаточно многообразно использование гестагенов и в ветеринарии, причем здесь они достаточно интенсивно используются как с лечебной целью (при нарушениях функции яичников, матки, расстройствах гипоталамо-гипофизарной системы, для поддержания беременности, предупреждения эмбриональной смертности, регламентации сроков родов и др.), так и для регулирования отдельных этапов процесса воспроизводства животных [3]. В последнем случае используется свойство прогестагенов тормозить половую охоту и овуляцию, что позволяет применять их для синхронизации половых циклов у сельскохозяйственных животных, а у домашних животных для подавления течки и охоты или смещения сроков их наступления и предотвращения от нежелательной беременности.

Природный прогестин — прогестерон, образующийся в организме женщины, быстро инактивируется в печени после назначения внутрь и, отчасти поэтому, проявляет слабый эффект и не всегда пригоден для лечебных целей. И здесь на помощь приходит структурная модификация, т.е., направленное изменение структуры стероидной молекулы с целью получения аналогов с улучшенными фармакологическими свойствами по сравнению с природными гормонами.

Существует два класса гестагенов, используемых в мировой практике, различающихся химическим строением стероидной молекулы: это производные 19-норстероидов и производные прегнана. Гестагены 19-норстероидного ряда (норэтистерон и его ацетат, норэтинодрел, левоноргестрел и другие) в основе своей структуры содержат мужской половой гормон тестостерон с удаленной метильной группой в положении C₁₉. Благодаря такой модификации молекула приобретает высокий гестагенный эффект, однако с остаточной андрогенной, а для некоторых производных и с эстрогенной, и анаболической активностью.

стве лекарственных средств при наличии высокой активности и отсутствии побочных эффектов. Общий недостаток большинства указанных соединений — кратковременность действия и необходимость использования в достаточно больших количествах и в течение длительного времени.

Таким образом, исследование по поиску производных прегнана, обладающих высокой активностью, лишенных побочных эффектов и обладающих пролонгированным действием, являются актуальной задачей. Гормоны относятся к веществам «однократного действия» [4] — проявив свои биологические свойства, они дезактивируются в организме, превращаясь в метаболиты. Следует отметить, что изменение структуры молекулы гормона может увеличить время его метаболизма в организме, в течение которого гормональная структура будет выполнять свою функцию. В соответствии с уже известным в настоящее время механизмом действия прогестерона в организме легко определить и пути модификации, которые должны быть направлены на блокаду основных центров метаболизма в молекуле для продления ее биологического действия [5]. Направления модификации молекулы прогестерона в соответствии с механизмом его действия представлены на схеме 2.

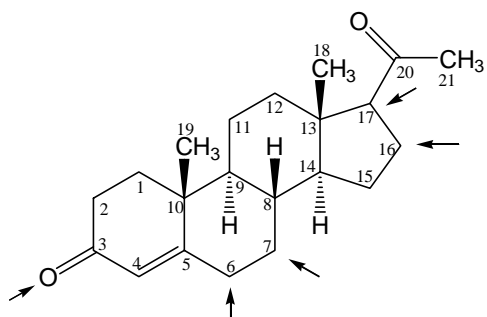


Схема 2.

Направления модификации молекулы прогестерона

Глубокое изменение молекулы прогестерона, направленное на блокаду основных центров метаболизма в молекуле, привело к созданию высокоактивных пероральных препаратов (схема 3), таких как ацетат медроксипрогестерона ($R = CH_3$, $R' = H_2$), ацетат мегестрола ($R = CH_3$, $R' = H_2$, Δ^6), ацетат хлормадинона ($R = CH_3$, $R' = H_2$, Δ^6), ацетат меленгестрола ($R = CH_3$, $R' = CH_2$, Δ^6), ацетат хлорсуперлютина ($R = Cl$, $R' = CH_2$, Δ^6) [6].

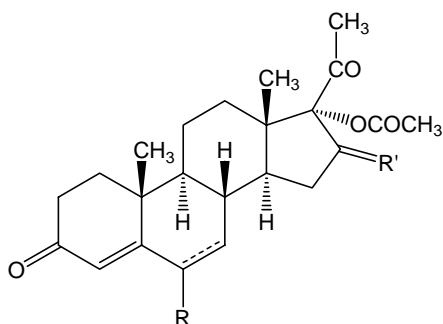


Схема 3.

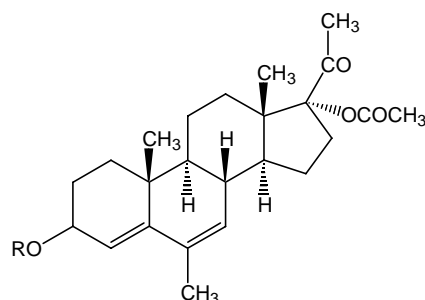
Формула препаратов на основе прогестерона

Наиболее действенным оказалось изменение структуры, способствующее замедлению метаболических превращений по положениям 6, 7, 17 и 16 стероидного ядра путем введения Δ^6 -двойной связи, заместителя в положение 6 (алкил, галоген и др.), а также введения 17α -ацилоксигруппы и 16-алкильного или алкилиденового заместителя. Модификация в направлении превращения фрагмента, содержащего Δ^4 и 3-кетогруппу в алильный спирт с 3-гидроксигруппой была изучена ранее [7] в ряду прегнана и эстрана, причем не было выявлено существенного увеличения биологической активности. Однако обнаруженная способность указанных групп к взаимопревращению *in vivo* на примере 17-гидроксипрогестерона (после перфузии через бычьи надпочечники выделен $3\alpha, 17\alpha$ -дигидроксипрегн-4-ен-20-он) [8] указывает на возможность увеличения продолжительности действия препарата в организме. Кроме того, получение спиртовой группы в положении 3 открывает возможность изменять длительность и характер действия препарата за счет получения сложных эфиров по гидроксильной группе.

Сложные эфиры стероидных спиртов нашли широкое применение в качестве лекарственных средств благодаря их способности гидролизоваться в организме во времени с регенерацией базового действующего вещества — спирта. Тем самым обеспечивается более длительное существование химической структуры (защита от ее модификации в результате метаболизма) и продлевается терапевтический эффект. В качестве примера можно привести известный стероидный препарат пролонгированного действия тетрастерон, представляющий собой комбинацию четырех эфиров тегостерона (пропионата, фенилпропионата, изокапроната и капроната), каждый из которых имеет свое время гидролиза в организме, обеспечивая тем самым быстрый и пролонгированный эффект. Однократная инъекция тетрастерона оказывает лечебный эффект в течение месяца [9].

Объект и цель исследования

Объектом исследования мы выбрали сложные эфиры мепрегнолацетата. Правильность выбора этого направления подтверждалась уже известными к тому времени данными по двум эфирам этого ряда. Это — диацетат мепрегнола (3,17-диацетат 6-метилпрегна-4,6-диен-3 β ,17 α -диол-20-он), коммерческое название — Ацетомепрегнол (см. схему 4) [6] и 3-циклопентилпропионат мепрегнолацетата (17-ацетат



Ацетат мепрегнола (АМОЛ), $R = H$
 Диацетат мепрегнола (Ацетомепрегнол), $R = COCH_3$

Схема 4.

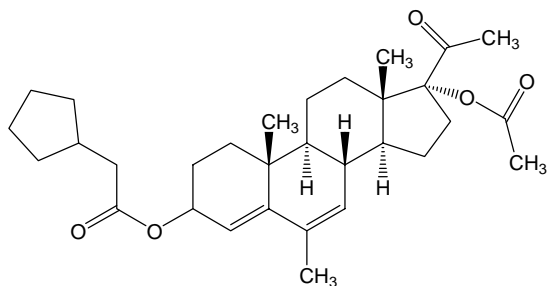


Схема 5.
Прогестин № 1

3-(3-циклопентил-1)-оксопропокси-6-метил-прегна-4,6-диен-17 α -ол-20-он), коммерческое название — Прогестин № 1 [10] (схема 5). Соединения проявляют высокую гестагенную активность как при парентеральном, так и при пероральном введении. Особо отмечена их высокая гестагенная, контрацептивная, антиимплантационная и антиовуляторная активности [6, 10, 11–14] при отсутствии физиологической и эмбриотоксичности, а также тератогенного, канцерогенного и мутагенного эффектов [5, 12, 16]. Напротив, Ацетомепрегенол обладает противораковыми свойствами [9, 16].

Диацетат мепрегенола — первый представитель многочисленной группы сложных эфиров по гидроксильной группе при C₃ молекулы мепрегенолацетата, описанных в литературе. Этот 3,17-диэфир, впервые синтезированный в 1960-х гг. в фирме «Merck A.-G.» [17] — уникальное соединение, обладающее свойством проявлять моногормональное действие при полном отсутствии сопутствующих гормональных эффектов (андрогенность, эстрогенность и др.), характерных для большинства известных гестагенных препаратов, особенно 19-нор-стероидного ряда [9, 11].

Ацетомепрегенол как моногормональный лекарственный препарат для лечения нарушений гестаген-эстрогенного баланса, онкологических и кожных заболеваний был впервые разработан во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (сейчас ЦХЛС—ВНИХФИ).

Подобная биологическая активность была выявлена в работе [14] при изучении другого представителя ряда эфиров мепрегенола — циклопентилпропионата мепрегенолацетата (схема 5). За проявление моногормонального эффекта был назван «прогестин № 1» и рекомендован в качестве безопасного орального контрацептива без физиологической токсичности и мутагенности [15].

Свойство сложных эфиров мепрегенолацетата проявлять моногормональное действие — очень важное их качество. В последние годы наблюдается большой научный и практический интерес к этой группе веществ с целью создания новых лекарственных препаратов направленного действия с минимумом побочных эффектов. Они являются не только потенциальными лекарственными средствами для лечения болезней, связанных с нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной функции организма, в том числе онкологических и кожных, благодаря обратимости действия, они находят применение в сельском хозяйстве в качестве средств для синхронизации охоты у продуктивных животных [18–20], а также для регу-

лирования сексуального поведения домашних животных [21–23]. Эти препараты по своему строению и действию максимально приближены к природному прогестерону. Тем не менее, Ацетомепрегенол, например, активнее прогестерона в 86 раз (при внутримышечном введении) [13].

Достоинством сложных эфиров мепрегенолацетата по положению 3 является также сохранение их высокой активности при пероральном использовании. Благодаря этому свойству соединения чрезвычайно перспективны для лечения гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, таких как дисфункциональные маточные кровотечения, гиперпластические процессы в эндометрии, эндометриоз, эндокринные формы бесплодия, климактерический синдром, привычные и угрожающие выкидыши, преждевременные роды. Все перечисленные заболевания требуют длительного (в течение многих месяцев) назначения гестагенного препарата. Исследуемый класс соединений представляется идеальным средством для лечения этих болезней с учетом его моногормонального действия, отсутствия побочных эффектов и чрезвычайно высокой гестагенной активности, что обеспечивает достижение терапевтического эффекта при использовании в микродозах.

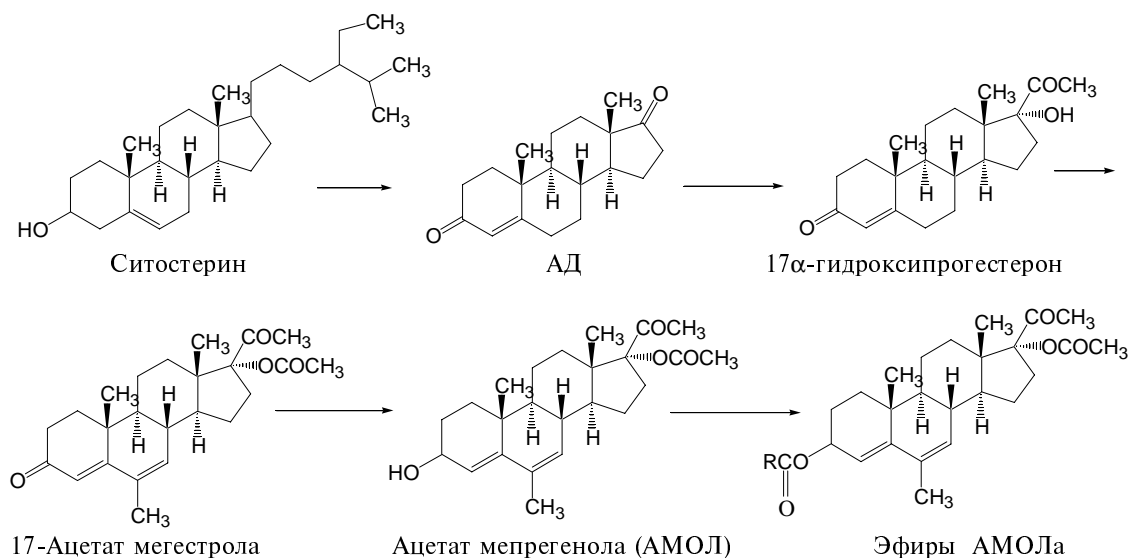
Не менее интересным является изучение активности этих соединений в другом направлении, а именно, в качестве противораковых средств. Так, среди изученных производных 17 α -гидроксипрогестерона известны высокоактивные препараты, используемые для лечения гормональнозависимых опухолей, такие как ацетат мегестрола, медроксипрогестерон, капронат 17 α -гидроксипрогестерона, а препарат ацетомепрегенол проявил высокую противоопухолевую активность при лечении дифференцированных форм рака эндометрия, как первичного, так и метастатического, а также рака молочной железы [16].

В задачу нашего исследования входил синтез новых сложных эфиров мепрегенолацетата, изучение их физико-химических свойств и спектра гормональной активности, а также выявление зависимости биологической активности исследуемых эфиров от структуры заместителя при C₃.

Материалы и методы

В начале был разработан удобный метод синтеза эфиров мепрегенолацетата из стерина растительного и животного происхождения (фитостерина, холестерина) по схеме 6.

Андростендион (АД) является ключевым полупродуктом в синтезе большинства стероидных лекарственных препаратов на основе стерина — наиболее доступного и дешевого источника стероидного сырья. Большинство известных способов получения АД из стерина основано на микробном отщеплении боковой цепи стерина с использованием разных видов бактерий рода *Mycobacterium*. В Центре «Биоинженерия» методом селекции были получены 2 новых оригинальных штамма: *Mycobacterium smegmatis* и *Mycobacterium neoaurum*, способных эффективно трансформировать стерин избирательно до АД при нагрузке субстрата 10–20 г/л с выходом АД от 5 до 10 г/л [24–26]. Время ферментации 48–96 ч в зависимости от исходной концентрации субстрата.



Синтез эфиров мепрегнолацетата из стерина растительного и животного происхождения

Метод синтеза 17α -гидроксипрогестерона из АД также оригинален [27], он основан на циангидринном варианте построения боковой прегнановой цепи. Цианированные производные 17-кетостероидов подвергают алкилированию по 17-CN-группе реакцией с метиллитием после предварительной защиты гидроксильных групп при C_3 и C_{17} в виде диоксоланового производного и алкилвинилового эфира соответственно. После гидролиза получают 17α -гидроксипрогестерон с выходом 93%, считая на АД. Ацетат мегестрола из гидроксипрогестерона получали в основном по методу, описанному ранее [6] с внесением технологических усовершенствований практически на всех стадиях. Метод синтеза других эфиров мепрегнола из мегестрола ацетата также значительно улучшен и защищен Патентами РФ [21–23].

При выборе метода синтеза изученных нами соединений мы руководствовались не только экономическими показателями, такими как выход целевого продукта и коэффициенты использования сырьевых материалов. Как правило, определяющими показателями были промышленная безопасность процесса и качество получаемой субстанции. Разработанная нами технология получения стероидных эфиров ряда прегнана из стерина растительного и животного происхождения позволила нам синтезировать с высокими выходами и качеством ряд новых сложных эфиров мепрегнолацетата, имеющих нормальное и изо-строение эфирного заместителя при C_3 , а также с заместителями, содержащими ароматические кольца. Затем были изучены их физико-химические свойства, гестагенная и контрацептивная активности [23, 28–30].

Гестагенную активность полученных соединений определяли в сравнении с природным прогестероном методом Клауберга–Мак Фейла (Clauberg S., McPhail M.K.) на половозрелых кроликах-самках, а контрацептивную активность в сочетании с этинилэстрадиолом на половозрелых белых крысах линии Вистар.

Исследования проведены в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им.

Д.О. Отта РАМН (г. Санкт-Петербург) под руководством профессора В.В. Корхова.

Результаты и обсуждение

Физико-химические характеристики новых эфиров мепрегнолацетата представлены в таблице 1. Средние величины биологической активности новых гестагенных препаратов представлены в таблице 2.

Экспериментальное изучение биологической активности новых препаратов показало наличие у всех эфиров более высокой гестагенной активности, чем у природного прогестерона, а в комбинации с этинилэстрадиолом все эфиры проявили выраженный контрацептивный эффект. Как видно из таблицы 2, величины как гестагенной, так и контрацептивной активностей у изученных эфиров в значительной мере различаются. Из анализа полученных в эксперименте *in vivo* данных по гестагенной и контрацептивной активности сложных эфиров мепрегнола ацетата, являющихся гомологами по третьему положению стероидной молекулы (ацетат, пропионат, бутаноат, валерат, энантат и др.), следует, что размер углеводородного радикала в гомологическом ряду парафиновых кислот существенно не влияет на величину активности этой группы эфиров [28]. Эти данные позволяют нам сделать предположение, что изученные соединения, по-видимому, оказывают биологическое действие после гидролиза эфирной связи под действием эстераз в организме; это означает, что активность главным образом определяется структурой базового спиртового фрагмента. Колебания значений активности у различных представителей гомологического ряда определяются, вероятно, скоростью гидролиза сложноэфирной группировки. Это хорошо согласуется с механизмом действия стероидных эфиров в ряду андрогенов (эфиры тестостерона), анаболиков (эфиры 19-нортестостерона) и антиаллергических глюкокортикостероидов (эфиры метилпреднизолона), рассматриваемых в качестве «пролекарств», в которых действующим началом является

Таблица 1

Физико-химические характеристики новых эфиров АМОЛа

Обозначение: АМОЛ = мепрегнолацетат

Сложный эфир АМОЛа по C ₍₃₎	Т. пл., °С	УФ-спектр, ε (λ 242 нм)	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	Масс-спектр, M/z (50 эВ)
Пропионат	133—135	16277	1732 (C=O сложноэф. группы); 1708 (C ₂₀ =O); 1615—1630 (Δ ⁴ , Δ ⁶); 1264, 1204 (C—O-сложноэф. гр.)	442 (M+), 386, 339, 326, 283, 265
Бутаноат	122—124	15184	1728 (C=O сложноэф. гр.), 1708 (C ₂₀ =O); 1615—1630 (Δ ⁴ , Δ ⁶); 1252, 1196 (C—O-сложноэф. гр.)	456 (M+), 396, 386, 353, 326, 283, 265
Валерат	118—120	10742	1734 (C=O сложноэф. гр.), 1720 (C ₂₀ =O), 1248 (C—O-сложноэф. гр.)	470 (M+), 410, 386, 367, 326, 283, 265, 85, 60
Энантат	88—90	15388	1726 (C=O сложноэф. группы); 1716 (C ₂₀ =O); 1615—1630 (Δ ⁴ , Δ ⁶); 1256, 1248 (C—O-сложноэф. гр.)	498 (M+), 438, 395, 386, 326, 283, 113, 60
Изовалерат	106—108	26739	1730 (C=O сложноэф. гр.), 1720 (C ₂₀ =O), 1180 (C—O-сложноэф. гр.)	470 (M+), 386, 367, 326, 283, 265, 85
Никотинат	129—131	30810	1704 (C=O сложноэф. гр.), 1720 (C ₂₀ =O), 1176 (C—O-сложноэф. гр.), 1592 (—C=C-ар)	491 (M+), 431, 388, 368, 325, 308, 265, 106, 78
Изоникотинат	148—150	27998	1730 (C=O сложноэф. гр.), 1720 (C ₂₀ =O), 1180 (C—O-сложноэф. гр.), 1564 (—C=C-ар)	491 (M+), 431, 388, 368, 308, 282, 265, 106, 78.
Гемисукцинат	128—130	27320	—	486(M+)

Таблица 2

Биологическая активность новых эфиров АМОЛа (мепрегнолацетата)

Обозначение: АМОЛ = мепрегнолацетат

Сложный эфир АМОЛа по C ₍₃₎	Контрацептивная активность в сочетании с этинилэстрадиолом, в %	Относительная гестагенная активность по отношению к природному прогестерону*
Ацетат	36,8	26
Пропионат	89	12,2
Бутаноат	90	—
Валерат	63,6	5,64
Энантат	50	—
Капронат	63,6	17,2
Гемисукцинат	100	11,7
Изовалерат	45,5	11,59
Никотинат	27,3	10,39
Изоникотинат	83,3	7,3
Фенилпропионат	67	10,5

* Активность прогестерона принята за единицу

соединение с гидроксильной группой, а величина активности и длительность ее проявления (продолжительность действия) зависит от скорости гидролиза в организме сложноэфирных групп [31, 32].

Из сравнения величин относительной гестагенной активности обеих пар изомерных эфиров (валерат—изовалерат, никотинат—изоникотинат) видно, что и здесь подтверждается наше предположение о зависимости величины биологической активности от устой-

чивости эфирной связи к гидролизу. Из литературных источников [33, 34] известно о влиянии строения алкильного радикала в спиртовой группе сложного эфира, а также положения замещающих групп в алкильном радикале на скорость гидролиза эфиров. Исходя из общего механизма гидролиза [34] и учитывая влияние положения карбоксильной группы в пиридиновом кольце пары никотинат—изоникотинат на распределение электронной плотности в зоне группы СО—О— в

образующихся во время гидролиза резонансных структурах [33], можно предположить, что в этих парах более устойчивыми к гидролизу будут изовалерат и никотинат, которые, как оказалось, обладают и более высокой гестагенной активностью по отношению к своим изомерным парам (валерату и изоникотинату). Таким образом, анализ данных, полученных в результате изучения биологической активности сложных эфиров мепрегенолацетата, позволяет сделать вывод о зависимости величины биологической активности от устойчивости эфирной связи к гидролизу, которая в свою очередь определяется характером заместителя при С₃. По-видимому, чем медленнее проходит гидролиз эфирной группы, тем выше его гестагенная активность.

Кроме того, из сравнения величин контрацептивной и гестагенной активностей полученных эфиров (табл. 2) видно, что в ряду эфиров мепрегенола ацетата нет прямой зависимости между гестагенной активностью и контрацептивным эффектом и даже, напротив, многие эфиры, имеющие высокую гестагенную активность, проявляют низкий контрацептивный эффект, и наоборот. Так, например, наиболее высокоактивный гестаген диацетат мепрегенола (относительная гестагенная активность 26) имеет контрацептивный эффект в сочетании с этинилэстрадиолом — 36,8%, в то время как пропионат и изоникотинат амола при низкой гестагенной активности (12,2 и 7,8 соответственно) проявили высокий контрацептивный эффект (89% и 83,3% соответственно). Факт несовпадения в стероидных эфирах высокой гестагенной активности с величиной контрацептивного эффекта уже был отмечен ранее в литературе на других производных [13, 35]. По мнению авторов механизм действия таких гестагенов определялся не торможением овуляции, а их влиянием на постовуляторные процессы. Это может быть связано также с наличием у некоторых соединений какой-либо сопутствующей активности, способной повлиять на величину контрацептивного эффекта, например, антигонадогипной или антиандрогенной. Не исключается также и более сложный механизм действия препарата. Такое разобщение биологических свойств в изученном нами ряду гестагенных препаратов может оказаться вполне полезным фактором, так как дает возможность использовать соединения с высоким гестагенным индексом в качестве лечебных средств в гинекологии и ветеринарии, а другие в качестве высокоактивных контрацептивных препаратов со сравнительно низким гестагенным действием.

Таким образом, исследованный ряд сложных эфиров мепрегенолацетата можно условно разделить на две группы соединений: с высокой гестагенной активностью и с высокой контрацептивной активностью. Обе группы представляют большой интерес для более детального изучения с целью выявления соединений, пригодных для создания лекарственных препаратов нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хартман Э. Биохимия стероидов. М.: Мир, 1972.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993, т. 1, с. 690.
3. Карпов В.А. Акушерство и гинекология мелких домашних животных. М.: Росагропромиздат, 1990, с. 268—270.
4. Ахрем А.А., Титов Ю.А. Природа, 1966, № 10, с. 40.
5. Гриненко Г.С., Клинский Ю.Д., Кадатский Г.М. и др. Горноальпийское животноводство, 1977, с. 146—161.
6. Кадатский Г.М., Гриненко Г.С., Терехина А.И. Хим.-фармацевт. ж., 1979, № 6, с. 63—68.
7. Marshall D.J., Morand P.F. J. Med. Chem., 1964, v. 7, p. 355.
8. Levy H., Satio T., Takeyama S. Biochim. Biophys. Acta, 1963, v. 69, p. 198.
9. См. ссылку [2], с. 694.
10. Абсава Г.И., Корхов В.В. Новые лекарственные препараты. Энцикл. изд., 1987, № 9, с. 1—14.
11. Shengzhi Yu. Biyun., 1988, v. 8, № 4, p. 50—53.
12. Корхов В.В., Бойкова В.В., Гриненко Г.С. и др. Хим.-фармацевт. ж., 1983, т. 17, № 12, с. 1454—1457.
13. Никитина Г.В., Савченко О.Н., Степанов М.Г. Проблемы эндокринологии, 1987, № 3, с. 60—63.
14. Shengzhi Yu Biyun, 1982, v. 2, № 4, p. 23—27; Chem. Abstr., 1983, v. 98, 191913f.
15. Fudan Xuebao Ziran Kexueban, 1986, v. 25, № 2, p. 135—143; Chem. Abstr., 1987, v. 106, 27893n.
16. Корхов В.В. Вопр. онкологии, 1997, т. 43, № 3, с. 317—320.
17. Патент Бельгии № 646-951, 1964.
18. Логинев А.Г. Бюл. Всес. НИИ физиолог. и биохим. питания с/х животных, 1981, т. 15, № 2, с. 11—14.
19. Коврижчик И.Д., Давиденко В.М., Клепина М.А. Visn. Sil's' Kogospod. Nauki, 1980, т. 7, с. 59—60 (укр.)
20. Клинский Ю.Д., Жирков Г.Ф., Гриненко Г.С. и др. Авт. свид. СССР № 572248. Бюл. изобр., 1977, т. 54, № 34, с. 6.
21. Андриюшина В.А., Савинова Т.С., Гриненко Г.С. и др. Патент РФ № 2091019. Бюл. изобр., 1997, № 27.
22. Андриюшина В.А., Савинова Т.С., Скрябин К.Г. Патент РФ № 2091388. Бюл. изобр., 1997, № 27.
23. Андриюшина В.А., Савинова Т.С., Скрябин К.Г., Зейналов О.А. Патент РФ № 2101013. Бюл. изобр., 1998, № 1.
24. Андриюшина В.А., Войшвилло Н.Е., Савинова Т.С., Скрябин К.Г. и др. Патент РФ № 2126837. Бюл. изобр., 1999, № 6.
25. Андриюшина В.А., Войшвилло Н.Е., Савинова Т.С., Скрябин К.Г. и др. Патент РФ № 2231553. Бюл. изобр., 2004, № 18.
26. Андриюшина В.А., Войшвилло Н.Е., Савинова Т.С., Скрябин К.Г. и др. Патент Евразии № 003019, 2002.
27. Андриюшина В.А., Савинова Т.С., Скрябин К.Г. Патент РФ № 2156255. Бюл. изобр., 2000, № 26.
28. Зейналов О.А., Андриюшина В.А., Савинова Т.С. и др. Вопр. биологич., медиц. и фармацевтич. химии, 2004, № 2, с. 8—11.
29. Зейналов О.А., Андриюшина В.А., Савинова Т.С. и др. Там же, 2004, № 3, в печати.
30. Зейналов О.А., Андриюшина В.А., Скрябин К.Г. Патент РФ № 2233586. Бюл. изобр., 2004, № 22.
31. См. ссылку [2], с. 705—710.
32. Шахтмейстер И.Я. Проблемы рационального использования наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы в педиатрической практике, <http://medi.ru/doc/6590110.htm>.
33. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. М.: «Мир», 1996, с. 162—163.
34. Темникова Т. И. Курс теоретических основ органической химии. М.: «Химия», 1968, с. 471—476.
35. Neuman F., Elger W., Nishino I., Steinbeck H. Arzneimittel-Forsch., 1977, № 27, S. 296—318.