

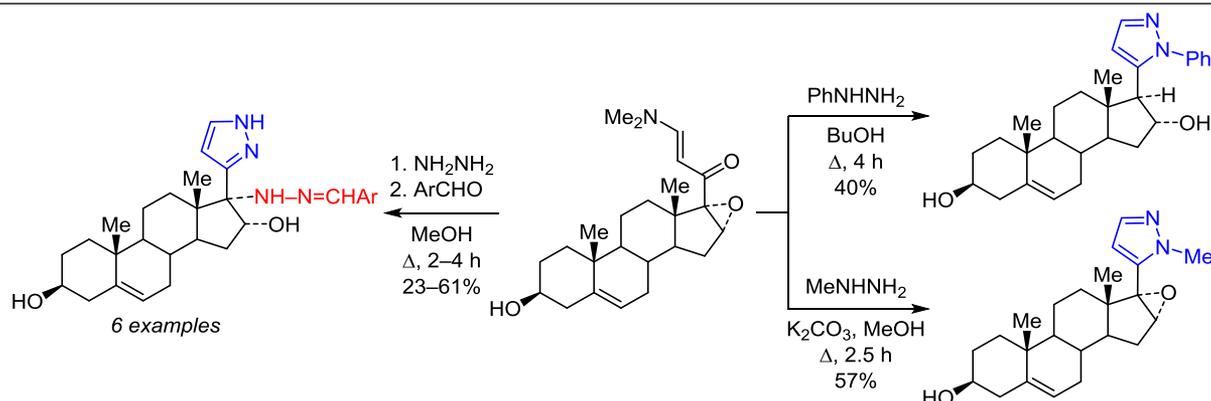
Новый подход к синтезу 17-пиразолиландростанов

Александр В. Комков¹, Леонид Г. Менчиков¹, Андрей С. Дмитренко¹,
Александр М. Щербаков², Диана И. Сальникова², Инна С. Левина¹, Игорь В. Заварзин^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: zavi@ioc.ac.ru

² Отдел экспериментальной биологии опухолей, Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России,
Каширское шоссе, д. 24, стр. 15, Москва 115522; e-mail: alex.scherbakov@gmail.com

Поступило 28.03.2023
Принято после доработки 3.07.2023



Предложен новый подход к синтезу 17-пиразолиландростанов на основе 3β-гидрокси-17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ена. Показано, что этот эпоксиандростен взаимодействует с гидразингидратом с образованием 17α-гидразинил-3β,16α-дигидрокси-17β-(1H-пиразолил-3-ил)андрост-5-ена, который в реакции с ароматическими альдегидами образует 17-гидразоны. Взаимодействие 3β-Гидрокси-17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ена с фенилгидразином приводит к образованию 3β,16α-дигидрокси-17-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)андрост-5-ена. В то же время реакции эпоксиандростена с метилгидразином или бензиламином происходят с сохранением эпоксидного цикла и приводят к образованию 16α,17-эпоксиандростанов, содержащих в положении 17 соответственно 1-метил-1H-пиразол-5-ильный или 3-(бензиламино)акрилоильный заместитель. Полученные гидразоны показали умеренную антипролиферативную активность на клетках MCF-7 рака молочной железы. Наибольший антипролиферативный потенциал обнаружен у 3β,16α-дигидрокси-17α-[(4-бромбензилиден)гидразинил]-17β-(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ена с IC₅₀ около 16 мкМ.

Ключевые слова: диметилацеталь диметилформамида, 17-пиразолиландростаны, 16α,17α-эпоксипрегн-5-ен-20-он, антипролиферативная активность, конденсация, рак молочной железы.

Пиразольный фрагмент является известным фармакофором,^{1–3} поэтому введение пиразольных и/или пиразолиновых заместителей в молекулу стероидов, в частности при атоме С-17, приводит к существенному расширению спектра их биологической активности.^{4–9} Так, стероиды с такими заместителями проявляют антимикробную, противовоспалительную^{10–12} и антипролиферативную активность.^{13–19} Кроме того, они предложены для лечения острой или хронической сердечной недостаточности,²⁰ а также могут быть использованы как ингибиторы 17α-гидроксилаз-С_{17,20}-лиазы (P450_{17α}),^{21–23} ароматазы и хиноредуктазы^{24,25} и 5α-редуктазы.²⁶

Для синтеза стероидов, содержащих в положении 17 пиразольный фрагмент, в качестве исходных соединений обычно используют коммерчески доступные 5α-прегнанолен **1**, 16-дегидропрегненолен **2** и 5-дегидропрегнанолен **3** (рис. 1).

Наиболее известный подход к введению пиразольного фрагмента заключается в конденсации стероидов **1–3** с муравьиной кислотой, этилформиатом, диэтил-оксалатом или триэтилортоформиатом с последующим взаимодействием с гидразинами.^{8,25,27–29} Другой подход заключается в реакции исходных стероидов с арилгидразинами и последующее превращение промежуточных гидразонов в пиразолы при помощи реагента

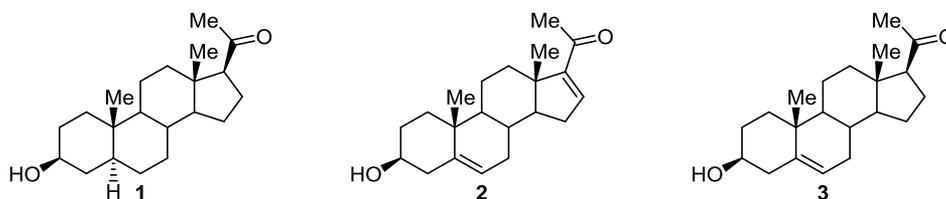
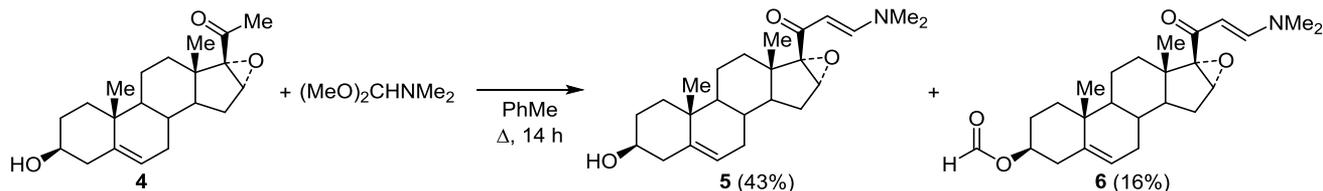


Рисунок 1. Исходные соединения для синтеза 17-пиразолиландростанов.^{8,15–17,27–29}

Схема 1. Синтез конденсированных по ацетильной группе стероидов 5, 6



Вильсмайера (ДМФА– POCl_3). При этом образуются соединения, содержащие в положении 4 пиразольного цикла формильную группу, которую далее можно превратить в амидную, метиламинную и метилгидроксильную группы.^{15–17} Наконец, известно четырехстадийное превращение 17-формилстероидов в 17-пиразол-3-ил-стероиды с использованием триметилфосфонацетата.²⁰

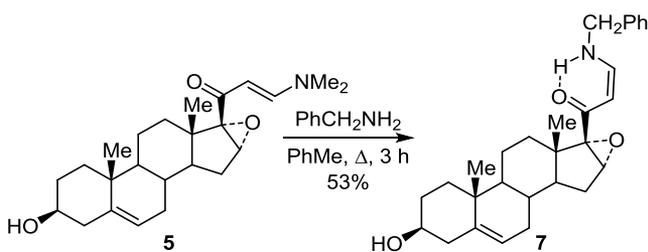
В настоящей работе найден новый подход к синтезу 17-пиразолиландростанов на основе 3β-гидрокси-16α,17α-эпоксипрегн-5-ен-20-она (4). Исходный стероид 4 легко образуется эпексидированием стероида 2³⁰ и ранее нами был использован для синтеза андростено[17,16]-пиразолов.³¹ Кроме того, ранее мы использовали стероид 4 для синтеза спироандростен-17,6'-[1,3,4]-тиадиазинов, которые эффективно ингибировали высвобождение вируса Эпштейна–Барра.³²

Было установлено, что эпексид 4, в отличие от стероида 2, вступает в реакцию конденсации с диметил-ацеталем диметилформамида (ДМА–ДМФА), который широко используется в синтезе конденсированных гетероциклов.³³ Однако требуется большой избыток реагента (20–25 экв. ДМА–ДМФА) при продолжительном кипячении в PhMe. При этом образуется смесь конденсированных по ацетильной группе стероидов 5 и 6 (в виде *E*-изомеров, $J_{\text{NH}} = 12.0$ Гц в спектрах ЯМР ^1H) с выходами 43 и 16% соответственно (схема 1).

Реакция стероида 5 с избытком бензиламина приводит только к замещению диметиламиногруппы, при этом эпексидный цикл сохраняется (схема 2).

Полученный стероид 7, в отличие от соединений 5 и 6, в растворе CDCl_3 существует в виде *Z*-изомера,

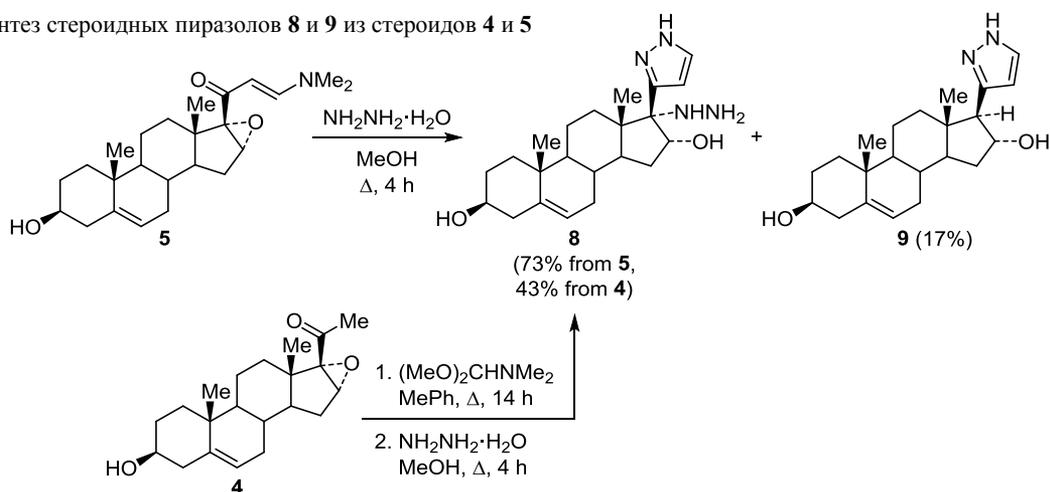
Схема 2. Синтез 17-[3-(бензиламино)акрилоил]стероида 7



стабилизированного внутримолекулярной водородной связью ($J_{\text{NH}} = 7.7$ Гц). Однако в его спектре ЯМР ^1H , записанном в ДМСО- d_6 , наблюдается двойной набор сигналов, характерный для смеси *Z*- и *E*-изомеров (2:1), что связано с частичным разрушением водородной связи под действием ДМСО ($J_{\text{NH}} = 7.8$ Гц для *Z*-изомера и $J_{\text{NH}} = 12.0$ Гц для *E*-изомера).

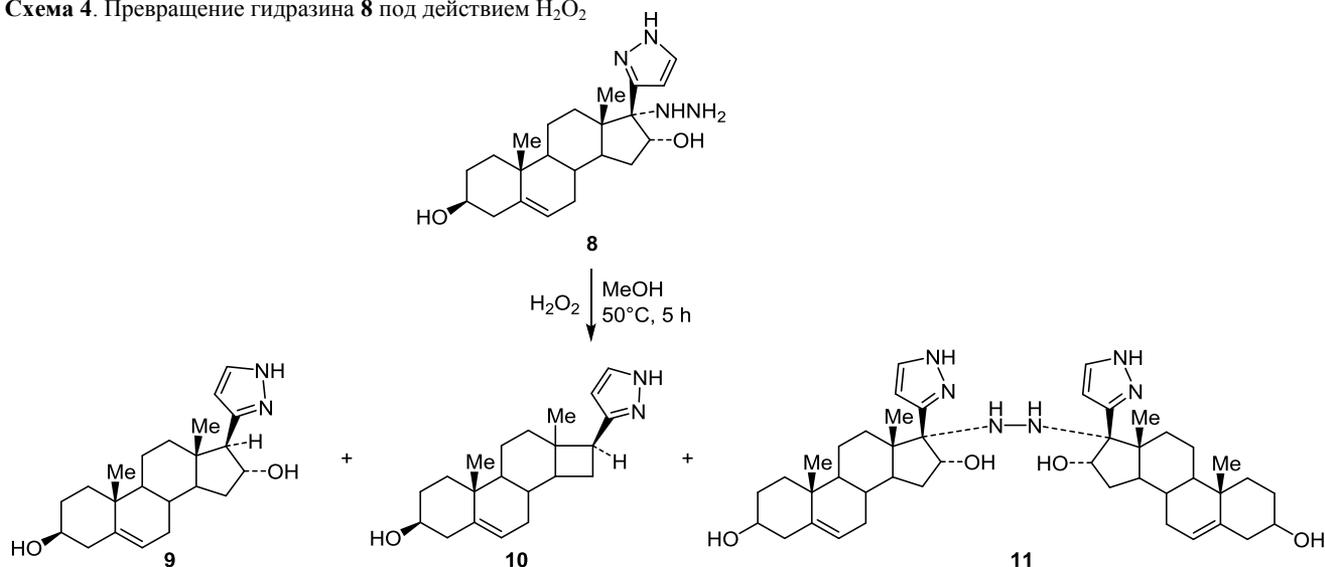
При взаимодействии стероида 5 с избытком гидразингидрата в MeOH происходит образование пиразольного цикла с одновременным раскрытием эпексидного цикла, в результате которого образуется соединение 8 с выходом 73%. При этом в качестве побочного продукта был выделен с выходом 17% стероид 9, в котором отсутствует гидразиновый фрагмент (схема 3). Стероид 8 может быть получен и непосредственно из эпексида 4 в реакции с ДМА–ДМФА с последующей обработкой гидразингидратом без выделения промежуточных конденсированных соединений 5 и 6. Выход целевого продукта 8 составил 43% (схема 3).

Структуры соединений 8 и 9 были подтверждены данными масс-спектров высокого разрешения (ионизация электрораспылением) и спектров ЯМР. Однако оказалось, что гидразин 8 под действием ДМСО- d_6 превращается в стероид 9 (по данным масс-спектра в выделенном продукте 8 соединение 9 отсутствовало). В спектре ЯМР ^1H продукта 8, записанном в ДМСО- d_6 , содержание соединения 9 уже через 1 ч составило 10%, через 24 ч – 20%, а через 30 сут при комнатной температуре его содержание было уже 82%). Таким образом, превращение стероида 8 в стероид 9 происходит под действием окислителя, которым может являться ДМСО. В стероидных пиразолах 8, 9 происходит миграция протона между атомами азота пиразольного цикла, поэтому для получения сигналов атомов C-3,5 пиразольного фрагмента в спектрах ЯМР ^{13}C требуется длительное накопление (при этом эти сигналы, как и стероидный сигнал атома C-17, очень широкие). Полученные значения химических сдвигов атомов C-3,5 пиразольного цикла соответственно 150.6 и 129.2 м. д. сильно между собой различаются, что указывает на преобладание изомера, в котором со стероидным фраг-

Схема 3. Синтез стероидных пиразолов **8** и **9** из стероидов **4** и **5**

ментом связан атом C-3, а не атом C-5 пиразольного цикла (в полученном далее соединении **12**, в котором пиразол связан со стероидным фрагментом через атом C-5, химические сдвиги атомов C-3,5 составляют 137.9 и 137.0 м. д. соответственно). Стереохимия заместителей у атомов C-16,17 в соединениях **8** и **9** была установлена на основании спектра ЯМР ROESY на примере стероида **9**, в котором наблюдаются корреляции атомов 18-Me/16-CH, 4-CH(Het)/16-CH и 17-CH/14-CH.

Наши попытки найти препаративный метод получения стероида **9** из гидразина **8** оказались неудачными. При нагревании гидразина **8** с 7 экв. 30% H_2O_2 в MeOH в течение 5 ч при 50°C исходное соединение **8** исчезает полностью, но, наряду с целевым стероидом **9**, образуются также соединения **10** и **11** (схема 4). Структуры соединений **10** и **11** были нами предложены на основании масс-спектра высокого разрешения (ионизация ЭУ) смеси этих веществ: соединение **10** (Найдено, m/z : 327.2439 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 327.2431), соединение **11** (Найдено, m/z : 741.5062 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 741.5062). Эту смесь разделить не удалось.

Схема 4. Превращение гидразина **8** под действием H_2O_2 

Стероид **11**, по-видимому, образуется из двух молекул **8** с элиминированием NH_2NH_2 , а соединение **10** – в результате окисления 17-гидразинового фрагмента до диазогруппы с последующим элиминированием N_2 и сужением цикла D (схема 5). Подобное получение D-норстероидов из диазостероидов описано в работах.^{34–37}

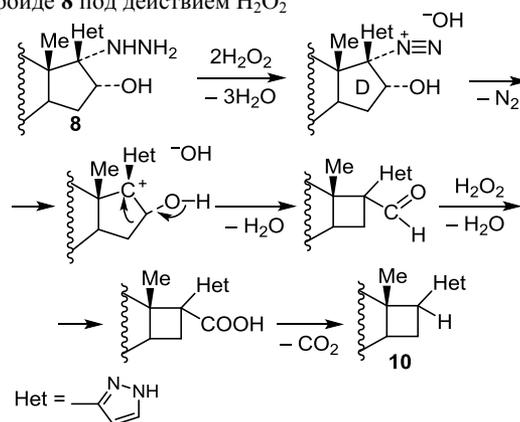
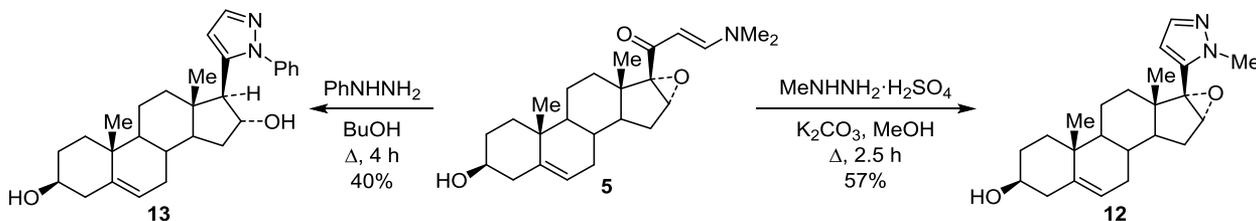
Схема 5. Предполагаемый процесс сужения цикла D в стероиде **8** под действием H_2O_2 

Схема 6. Синтез стероидных пиразолов **12**, **13**

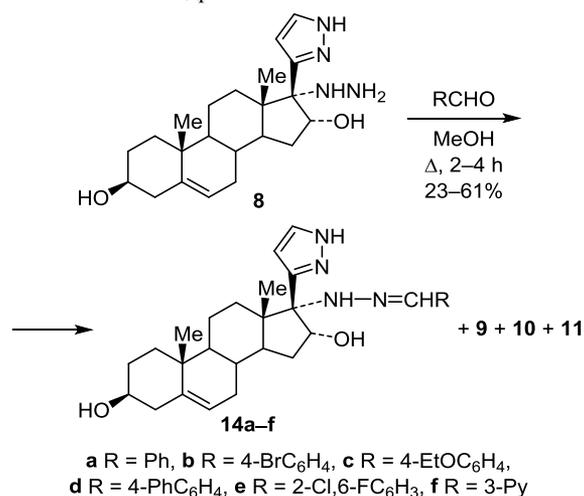
При действии избытка метилгидразина (10 экв.) на стероид **5** происходит образование стероидного пиразола **12** с сохранением эпоксидного цикла (схема 6). При этом основным является изомер, в котором пиразол связан со стероидным фрагментом через атом С-5 (в спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ NMBC наблюдается корреляция протонов NCH_3 с непротонированным атомом углерода С-5). Однако в результате реакции стероида **5** с 3 экв. фенилгидразина был получен стероидный пиразол **13**, аналогичный по строению соединению **9** (схема 6). Таким образом, в этом случае происходит как раскрытие эпоксидного цикла под действием фенилгидразина, так и элиминирование фенилгидразинового фрагмента, по-видимому, в результате окисления кислородом воздуха.

В стероиде **13**, как и в соединении **12**, пиразол связан со стероидным фрагментом через атом С-5. Положение фенильного заместителя в пиразольном цикле и стереохимия заместителей в положениях 16 и 17 стероида были установлены на основании спектра ROESY. При предоблучении протона 17-CH (2.79 м. д.) наблюдался ЯЭО на фенильных *орто*-протонах (7.39 м. д.), а также на протонах 12-CH₂ (0.44 м. д.), 14-CH (1.27 м. д.), 16-ОН (4.97 м. д.); при предоблучении фенильных *орто*-протонов (7.40 м. д.) наблюдается ЯЭО на протоне 17-CH (2.79 м. д.); при предоблучении протона 16-CH (4.45 м. д.) имеется ЯЭО на протонах 4-CH Het (6.39 м. д.), 18-CH₃ (0.60 м. д.) и 15-CH₂ (1.72 м. д.) и отсутствует для протона 14-CH (1.27 м. д.); при предоблучении протона 4-CH Het (6.39 м. д.) имеется ЯЭО на протоне 16-CH (4.45 м. д.). Небольшая разница в химических сдвигах (4 м. д.) атомов С-5 Het (142.9 м. д.) и 3-CH Het (138.9 м. д.) в спектре ЯМР ^{13}C также подтверждает положение фенильного заместителя в пиразольном цикле.

Таким образом, конденсированный по ацетильной группе с ДМА–ДМФА стероид **5** является перспективным исходным соединением для получения 17-пиразолилзамещенных андростанов. В наших следующих сообщениях мы покажем его применение для получения андростанов, содержащих в положении 17 другие гетероциклические фрагменты, а также для синтеза гетероциклов, конденсированных со стероидом по связи С(16)–С(17).

Известно,^{38,39} что гидразоны, полученные конденсацией гидразинов по группе 17-СО стероидов, проявляют противоопухолевую активность. Поэтому мы исследовали возможность синтеза гидразонов из пиразолсодержащего стероидного гидразина **8**. Оказалось, что взаимодействие соединения **8** с ароматическими альдегидами приводит к гидразонам **14a–f**. При этом реак-

ция сопровождается образованием побочных продуктов **9–11** (установлено на основании масс-спектра высокого разрешения (ионизация ЭУ) реакционной смеси), что затрудняет выделение целевых соединений (схема 7).

Схема 7. Синтез гидразинов **14a–f**

Образование побочных продуктов **9–11**, по-видимому, связано с окислительными свойствами альдегидов. Стереохимия заместителей у атомов С-16,17 в гидразонах **14a–f** была установлена на основании спектра NOESY на примере гидразона **14a** (файл сопроводительных материалов). При предоблучении протонов 18-CH₃ (0.53 м. д.) наблюдался ЯЭО на протонах 16-CH (5.16 м. д.), 4-CH Het (6.30 м. д.), 11-CH₂ (1.38 м. д.), 12-CH₂ (1.83 м. д.); при предоблучении протона 16-CH (5.16 м. д.) наблюдался ЯЭО на протонах 18-CH₃ (0.53 м. д.) и 4-CH Het (6.30 м. д.); при предоблучении протона 4-CH Het (6.30 м. д.) наблюдался ЯЭО на протонах 18-CH₃ (0.53 м. д.) и 16-CH (5.16 м. д.), NH (6.87 м. д.), 5-CH Het (7.45 м. д.) и CH=N (7.65 м. д.) и отсутствовал на протонах 12-CH₂ (1.85 и 1.95 м. д.).

Гидразин **8** и гидразоны **14a–f** были исследованы на антипролиферативную активность на клетках MCF-7 рака молочной железы (табл. 1). Цисплатин использовали как препарат сравнения. Соединения **8**, **14c,d** не показали заметных антипролиферативных эффектов. Для соединений **14a,e,f** наблюдалась умеренная близкая по значению активность: 50% живых клеток MCF-7 оставалось после инкубации с соединениями в концентрации 23–27 мкМ. Наибольший антипролиферативный потенциал показало соединение **14b** с IC₅₀ около 16 мкМ.

Таблица 1. Антипролиферативная активность изученных соединений **8**, **14a–f** и цисплатина на клетках MCF-7

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
8	>50	14d	>50
14a	26.5 ± 2.9	14e	25.4 ± 2.1
14b	15.6 ± 2.9	14f	23.2 ± 2.0
14c	>50	Цисплатин	6.1 ± 0.6

Таким образом, нами разработан новый удобный подход к синтезу 17-пиразолиландростанов на основе 3β-гидрокси-16α,17α-эпокси-5-прегнен-20-она. Впервые получены стероидные структуры, содержащие в цикле D одновременно пиразольный фрагмент, гидразиновую и гидроксильную группу, что открывает широкие синтетические возможности для получения недоступных ранее соединений. 3β,16α-Дигидрокси-17α-[(4-бромбензилиден)гидразино]-17β-(1*H*-пиразол-3-ил)андрост-5-ен, продемонстрировавший наибольшую антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток, может быть использован в дальнейших разработках цитостатических средств.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (600 и 151 МГц соответственно), ROESY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC записаны на спектрометре Bruker AV-600 в CDCl₃ или ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (CDCl₃: 7.27 м. д. для ядер ¹H и 77.0 м. д. для ядер ¹³C; ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H и 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹³C сделано на основании двумерных спектров ЯМР. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker MicroTOF, ионизация электрораспылением с использованием Q-TOF-детектирования. Температуры плавления определены на приборе Кофлера и не исправлены. ТСХ проведена с использованием пластин Silicagel 60 F₂₅₄. Хроматограммы визуализированы с помощью УФ лампы (254 нм) и проявляющего раствора [Ce(SO₄)₂/H₂SO₄]. Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.200 мм, Merck).

Коммерческие реагенты использованы без дополнительной очистки. Во всех реакциях использованы свежеперегнанные и сухие растворители. 16α,17α-Эпокси-прегн-5-ен-20-он **4** получен по литературной методике.^{30,31}

3β-Гидрокси-17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (5) и 17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-3β-формокси-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (6). Смесь 0.212 г (0.64 ммоль) 3β-гидрокси-16α,17α-эпокси-прегн-5-ен-20-она (**4**) и 1.85 мл (14 ммоль) ДМА–ДМФА в PhMe (5 мл) кипятят в течение 14 ч, летучие компоненты удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, 300:1, 150:1, 100:1). После удаления растворителя из соответствующих фракций, остатки промывают 2 мл гексана и

последовательно получают 0.0437 г (16%) стероида **6** и 0.106 г (43%) стероида **5**.

Стероид 5. Бесцветное твердое вещество, т. пл. 188–190°C, R_f 0.17 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3434 (OH), 2952, 2936, 2905, 2862, 2819, 1647 (CO), 1560, 1438, 1420, 1367, 1273, 1242, 1108, 1072, 1018, 975, 954, 881, 865, 817, 781, 759, 736, 646, 600. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.83–0.93 (1*H*, м, 9-CH); 0.93–1.00 (1*H*, м, 1-CH₂); 0.96 (6*H*, с, 18,19-CH₃); 1.01–1.08 (1*H*, м, 14-CH); 1.27 (1*H*, д, д, *J* = 13.2, *J* = 12.6, 15-CH₂); 1.29–1.39 (2*H*, м, 2,12-CH₂); 1.41–1.58 (4*H*, м, 8-CH, 7,11-CH₂); 1.64 (1*H*, д, *J* = 12.0, 2-CH₂); 1.72–1.78 (2*H*, м, 1,15-CH₂); 1.84–1.96 (2*H*, м, 7,12-CH₂); 2.08 (1*H*, д, д, *J* = 12.6, *J* = 11.4, 4-CH₂); 2.14 (1*H*, д, д, *J* = 12.6, *J* = 3.6, 4-CH₂); 2.75 (3*H*, с, (CH₃)₂N); 3.06 (3*H*, с, (CH₃)₂N); 3.20–3.28 (1*H*, м, 3-CH); 3.60 (1*H*, с, 16-CH); 4.56 (1*H*, д, *J* = 4.2, OH); 5.00 (1*H*, д, *J* = 12.0, CHCO); 5.23–5.28 (1*H*, м, 6-CH); 7.48 (1*H*, д, *J* = 12.0, NCH=). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 15.1 (18-CH₃); 19.0 (19-CH₃); 20.1 (11-CH₂); 27.0 (15-CH₂); 29.5 (8-CH); 31.1 (7-CH₂); 31.3 (2-CH₂); 31.7 (12-CH₂); 36.2 (C-10); 36.8 и 44.2 ((CH₃)₂N), 41.2 (C-13); 42.1 (4-CH₂); 45.4 (14-CH); 50.1 (9-CH); 59.4 (16-CH); 69.9 (3-CH); 70.3 (C-17); 91.6 (CHCO); 120.1 (6-CH); 141.5 (C-5); 153.0 (NCH); 189.9 (CO). Найдено, *m/z*: 386.2699 [M+H]⁺. C₂₄H₃₆NO₃. Вычислено, *m/z*: 386.2690.

Стероид 6. Бесцветное твердое вещество, т. пл. 139–140°C, R_f 0.27 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2966, 2941, 2907, 2868, 1720 (CO), 1649 (CO), 1578, 1437, 1422, 1372, 1283, 1246, 1193, 1107, 1068, 1052, 1014, 986, 934, 900, 884, 869, 815, 785, 758, 737, 664, 645, 603, 581, 531. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98–1.06 (1*H*, м, 9-CH); 1.06 (3*H*, с, 19-CH₃); 1.10 (3*H*, с, 18-CH₃); 1.15 (1*H*, д, д, *J* = 13.2, *J* = 3.6, 1-CH₂); 1.20–1.25 (1*H*, м, 14-CH); 1.32 (1*H*, д, *J* = 12.6, 2-CH₂); 1.47–1.68 (7*H*, м, 8-CH, 2,7,11,12,15-CH₂); 1.86–2.02 (4*H*, м, 1,7,12,15-CH₂); 2.35–2.38 (2*H*, м, 4-CH₂); 2.82 (3*H*, с, (CH₃)₂N); 3.08 (3*H*, с, (CH₃)₂N); 3.56 (1*H*, с, 16-CH); 4.71–4.77 (1*H*, м, 3-CH); 5.16 (1*H*, д, *J* = 12.0, CHCO); 5.38–5.42 (1*H*, м, 6-CH); 7.63 (1*H*, д, *J* = 12.0, NCH); 8.04 (1*H*, с, HCOO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 15.4 (18-CH₃); 19.2 (19-CH₃); 20.6 (11-CH₂); 27.8 (2,15-CH₂); 29.9 (8-CH); 31.5 (7-CH₂); 31.8 (12-CH₂); 36.8 (1-CH₂, C-10); 38.0 (4-CH₂); 42.0 (C-13); 45.7 (14-CH); 50.4 (9-CH); 60.6 (16-CH); 71.2 (C-17); 73.8 (3-CH); 92.7 (CHCO); 122.5 (6-CH); 139.6 (C-5); 153.5 (NCH); 160.6 (HCOO); 192.1 (CO); сигналы N(CH₃)₂ не обнаружены. Найдено, *m/z*: 414.2642 [M+H]⁺. C₂₅H₃₆NO₄. Вычислено, *m/z*: 414.2639.

17β-[3-(бензиламино)акрилоил]-3β-гидрокси-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (7). Смесь 0.12 г (0.31 ммоль) 3β-гидрокси-17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ена (**5**) и 0.1 мл (0.92 ммоль) бензиламина в 5 мл толуола кипятят в течение 3 ч, охлаждают до 20°C и хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, 300:1, 150:1), растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток закристаллизовывают смесью 2 мл бензола и 6 мл гексана. Выход 0.074 г (53%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 97–98°C, R_f 0.25 (CHCl₃–MeOH, 50:1).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3412 (ОН), 3029, 2968, 2936, 2906, 2861, 1637 (СО), 1556, 1490, 1439, 1377, 1277, 1233, 1156, 1128, 1056, 1001, 955, 882, 836, 813, 762, 736, 697, 671. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): *Z*-изомер: 0.97–1.02 (1H, м, 9-CH); 1.04 (3H, с, 18-CH₃); 1.06–1.12 (1H, м, 1-CH₂); 1.11 (3H, с, 19-CH₃); 1.20–1.25 (1H, м, 14-CH); 1.31 (1H, д, д, $^1J = ^2J = 12.0$, 15-CH₂); 1.47–1.66 (6H, м, 8-CH, 2,7,11,12-CH₂); 1.82–1.87 (2H, м, 1,2-CH₂); 1.90–1.97 (2H, м, 7,15-CH₂); 2.03–2.06 (1H, м, 12-CH₂); 2.23 (1H, д, д, $J = 12.7$, $J = 11.4$, 4-CH₂); 2.31 (1H, д, д, $J = 12.7$, $J = 3.5$, 4-CH₂); 3.51–3.55 (1H, м, 3-CH); 3.56 (1H, с, 16-CH); 4.38 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2Ph); 5.17 (1H, д, $J = 7.7$, CHCO); 5.34–5.37 (1H, м, 6-CH); 6.82 (1H, д, д, $J_{\text{H,NH}} = 12.6$, $J_{\text{H,H}} = 7.7$, NCH); 7.26 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 7.31 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.38 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 10.13 (1H, м, NH); сигнал 3-ОН не обнаружен. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 2:1, сигналы общие для изомеров: 0.83–0.90 (1H, м, 9-CH); 0.92–1.00 (1H, м, 1-CH₂); 0.95 (3H, с, 19-CH₃); 1.00–1.07 (1H, м, 14-CH); 1.22–1.38 (4H, м, 2,7,12,15-CH₂); 1.40–1.58 (4H, м, 8-CH, 2,11-CH₂); 1.63–1.68 (1H, м, 7-CH₂); 1.72–1.78 (2H, м, 1,15-CH₂); 2.08 (1H, д, д, $J = 12.7$, $J = 11.4$, 4-CH₂); 2.15 (1H, д, д, $J = 12.7$, $J = 3.5$, 4-CH₂); 3.22–3.28 (1H, м, 3-CH); 4.58 (д, $J = 4.8$, 3-ОН); 5.24–5.27 (1H, м, 6-CH); 7.23–7.29 (3H, м, H Ph); 7.33–7.38 (2H, м, H Ph); *Z*-изомер: 1.01 (3H, с, 18-CH₃); 1.83–1.92 (1H, м, 12-CH₂); 3.6 (1H, с, 16-CH); 4.39 (2H, д, $J = 6.6$, CH_2Ph); 4.98 (1H, д, $J = 7.8$, CHCO); 7.06 (1H, д, д, $J_{\text{H,NH}} = 12.6$, $J_{\text{H,H}} = 7.8$, NCH); 9.97 (1H, д, д, $J_{\text{CH,NH}} = 12.6$, $J_{\text{CH}_2,\text{NH}} = 6.6$, NH); *E*-изомер: 0.89 (3H, с, 18-CH₃); 1.95–1.98 (1H, м, 12-CH₂); 3.50 (1H, с, 16-CH); 4.20 (2H, д, $J = 4.2$, CH_2Ph); 5.17 (1H, д, $J = 12.0$, CHCO); 7.57 (1H, м, CHN); 7.82 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: *Z*-изомер: 15.4 (18-CH₃); 19.3 (19-CH₃); 20.6 (11-CH₂); 27.7 (15-CH₂); 29.9 (8-CH); 31.5 (7-CH₂); 31.6 (2-CH₂); 32.1 (12-CH₂); 36.7 (C-10); 37.2 (1-CH₂); 41.8 (C-13); 42.3 (4-CH₂); 45.9 (14-CH); 50.4 (9-CH); 52.7 (CH_2Ph); 61.0 (16-CH); 70.5 (C-17); 71.7 (3-CH); 91.5 (CHCO); 121.2 (6-CH); 127.3 (2 CHPh); 127.8 (CHPh); 128.8 (2 CHPh); 141.1 (C-5, C Ph); 153.5 (NCH); 194.5 (CO). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 2:1, сигналы общие для изомеров: 15.1 (18-CH₃); 19.0 (19-CH₃); 20.1 (11-CH₂); 27.0 (15-CH₂); 29.5 (8-CH); 31.1 (2-CH₂); 31.4 (7-CH₂); 31.7 (12-CH₂); 36.3 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 41.1 (C-13); 42.2 (4-CH₂); 45.4 (14-CH); 50.1 (9-CH); 69.6 (C-17); 69.9 (3-CH); 120.1 (6-CH); 127.1 (CHPh); 127.4 (2 CHPh); 128.5 (2 CHPh); 141.4 (C-5, C Ph); *Z*-изомер: 51.5 (CH_2Ph); 59.3 (16-CH); 90.3 (CHCO); 154.1 (NCH); 192.8 (CO); *E*-изомер: 46.4 (CH_2Ph); 60.1 (16-CH); 149.3 (NCH); сигналы CHCO и CO, по-видимому, очень широкие и поэтому не обнаружены. Найдено, m/z : 448.2852 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_3$. Вычислено, m/z : 448.2848.

Синтез 17 α -гидразинил-3 β ,16 α -дигидрокси-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ена (8) из 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -эпоксипрегн-5-ен-20-она (4). Смесь 0.422 г (1.28 ммоль) 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -эпоксипрегн-5-ен-20-она (4) и 2.70 мл (20.35 ммоль) ДМФ–ДМФА в 7 мл PhMe кипятят в течение 14 ч, летучие компоненты

удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл MeOH и 0.19 мл (3.84 ммоль) гидразин-гидрата и кипятят в течение 4 ч, летучие компоненты удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 15 мл MeCN и кипятят в течение 5 мин, охлаждают до 20°C, осадок отфильтровывают. Выход 0.24 г (48%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 227–230°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3567–3048 (широкая полоса с максимумами при 3396 и 3252), 2960, 2929, 2902, 2863, 1610, 1526, 1451, 1383, 1363, 1249, 1193, 1132, 1058, 971, 935, 893, 870, 813, 779, 712, 622. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 0.39 (3H, с, 18-CH₃); 0.85–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 0.90 (3H, с, 19-CH₃); 1.27–1.40 (3H, м, 8-CH, 2,11-CH₂); 1.40–1.45 (1H, м, 12-CH₂); 1.45–1.54 (2H, м, 7,11-CH₂); 1.54–1.70 (3H, м, 2,12,15-CH₂); 1.70–1.77 (2H, м, 1,15-CH₂); 1.89–1.97 (1H, м, 7-CH₂); 2.02–2.20 (3H, м, 14-CH, 4-CH₂); 3.22–3.28 (1H, м, 3-CH); 4.10 (1H, уш. с, 16-ОН); 4.60 (1H, уш. с, 3-ОН); 4.99–5.02 (1H, м, 16-CH); 5.26–5.30 (1H, м, 6-CH); 6.30 (1H, с, 4-CH Het); 7.61 (1H, уш. с, 5-CH Het); 12.70 (1H, уш. с, NH Het); сигналы фрагмента NHNH_2 не обнаружены. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 16.5 (18-CH₃); 19.2 (19-CH₃); 19.8 (11-CH₂); 30.3 (12-CH₂); 31.4 (2-CH₂); 31.6 (7-CH₂); 32.0 (8-CH); 35.7 (15-CH₂); 36.2 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 42.2 (4-CH₂); 47.5 (C-13); 48.4 (14-CH); 49.7 (9-CH); 69.2 (C-17); 70.0 (3-CH); 76.5 (16-CH); 103.9 (4-CH Het); 120.4 (6-CH); 129.2 (уш. с, C-5 Het); 141.3 (C-5); 150.6 (уш. с, C-3 Het). Найдено, m/z : 387.2754 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 387.2755.

Синтез 17 α -гидразинил-3 β ,16 α -дигидрокси-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ена (8) и 3 β ,16 α -дигидрокси-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ена (9) из стероида (5). Смесь 0.157 г (0.408 ммоль) 3 β -гидрокси-17 β -[3-(диметиламино)акрилоил]-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ена (5) и 0.06 мл (1.2 ммоль) гидразингидрата в 5 мл MeOH кипятят в течение 4 ч, летучие компоненты удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл MeCN и кипятят в течение 5 мин, охлаждают до 20°C, осадок отфильтровывают и получают 0.115 г (73%) соединения 8, идентичного полученному в предыдущем опыте. MeCN из фильтрата удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл CHCl_3 , отфильтровывают осадок, фильтрат упаривают, остаток промывают гексаном и получают 0.24 г (17%) соединения 9, бесцветное твердое вещество, т. пл. 235–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3377 (ОН), 2931, 2903, 2583, 1672, 1464, 1438, 1378, 1193, 1056, 954, 932, 808, 771, 594. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.47 (3H, с, 18-CH₃); 0.85–1.02 (2H, м, 1-CH₂, 9-CH); 0.93 (3H, с, 19-CH₃); 1.22–1.50 (5H, м, 8,14-CH, 2,11,12-CH₂); 1.50–1.60 (4H, м, 7,11,12,15-CH₂); 1.62–1.70 (2H, м, 2,15-CH₂); 1.72–1.78 (1H, м, 1-CH₂); 1.90–1.98 (1H, м, 7-CH₂); 2.10 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 11.4$, 4-CH₂); 2.17 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 3.7$, 4-CH₂); 2.53 (1H, д, $J = 7.2$, 17-CH); 3.23–3.31 (1H, м, 3-CH); 4.52–4.55 (1H, м, 16-CH); 4.57 (1H, с, 3-ОН); 4.67 (1H, уш. с, 16-ОН); 5.27–5.30 (1H, м, 6-CH); 6.04 (1H, с, 4-CH Het); 7.44 (1H, уш. с, 5-CH Het); сигнал протона NH Het не обнаружен. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.2 (18-CH₃); 19.1 (19-CH₃); 19.9

(11-CH₂); 31.4 (2,7-CH₂, 8-CH); 35.9 (15-CH₂); 36.2 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 37.3 (12-CH₂); 42.2 (4-CH₂); 43.7 (C-13); 49.9 (9-CH); 53.1 (14-CH); 59.0 (уш. с, 17-CH); 70.0 (3-CH); 74.5 (16-CH); 103.3 (4-CH Het); 120.2 (6-CH); 141.3 (C-5); сигналы атомов 5-CH Het и C-3 Het не обнаружены. Найдено, *m/z*: 357.2535 [M+H]⁺. C₂₂H₃₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 357.2537.

17β-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-3β-гидрокси-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (12). Смесь 0.093 г (0.65 ммоль) сульфата метилгидразина и 0.107 г (0.78 ммоль) K₂CO₃ в 10 мл MeOH перемешивают в течение 30 мин при 50°C, охлаждают до 20°C, осадок отфильтровывают, к фильтрату добавляют 0.025 г (0.065 ммоль) 3β-гидрокси-17β-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ена (5) и кипятят в течение 2.5 ч, метанол удаляют при пониженном давлении, остаток промывают H₂O, сушат. Выход 0.019 г (57%, чистота 87%, согласно спектру ЯМР ¹H), бесцветное твердое вещество, т. пл. 190–193°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3415 (OH), 2929, 2853, 1649, 1541, 1466, 1436, 1384, 1251, 1194, 1062, 952, 935, 890, 809, 775, 672, 651, 575, 516. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.74 (3H, с, 18-CH₃); 0.92–1.02 (2H, м, 1-CH₂, 9-CH); 0.95 (3H, с, 19-CH₃); 1.21–1.28 (1H, м, 14-CH); 1.30–1.44 (2H, м, 2,11-CH₂); 1.47 (1H, т, *J* = 13.5, 15-CH₂); 1.50–1.63 (5H, м, 8-CH, 7,11,12-CH₂); 1.64–1.71 (1H, м, 2-CH₂); 1.72–1.77 (1H, м, 1-CH₂); 1.88 (1H, д, д, *J* = 13.5, *J* = 6.3, 15-CH₂); 1.92–1.98 (1H, м, 7-CH₂); 2.10 (1H, д, д, *J* = 12.7, *J* = 11.4, 4-CH₂); 2.17 (1H, д, д, *J* = 12.7, *J* = 3.5, 4-CH₂); 3.25–3.32 (1H, м, 3-CH); 3.62 (1H, с, 16-CH); 3.81 (3H, с, NCH₃); 4.58 (1H, д, *J* = 4.5, 3-OH); 5.25–5.28 (1H, м, 6-CH); 6.22 (1H, д, *J* = 1.2, 4-CH Het); 7.35 (д, *J* = 1.2, 3-CH Het). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 15.9 (18-CH₃); 19.6 (19-CH₃); 20.7 (11-CH₂); 27.2 (15-CH₂); 30.6 (8-CH); 31.6 (7-CH₂); 31.9 (2-CH₂); 32.3 (12-CH₂); 36.8 (C-10); 37.3 (1-CH₂); 38.0 (NCH₃); 42.7 (4-CH₂); 43.4 (C-13); 45.5 (14-CH); 50.5 (9-CH); 60.3 (16-CH); 64.3 (C-17); 70.4 (3-CH); 107.6 (4-CH Het); 120.5 (6-CH); 137.0 (C-5 Het, корреляция с протонами NCH₃ в спектре ¹H-¹³C НМВС); 137.9 (3-CH Het); 142.0 (C-5). Найдено, *m/z*: 369.2536 [M+H]⁺. C₂₃H₃₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 369.2537.

3β,16α-Дигидрокси-17β-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-андрост-5-ен (13). Смесь 0.075 г (0.19 ммоль) стероида 5 и 0.058 г (0.58 ммоль) фенилгидразина в 4 мл *n*-BuOH кипятят в течение 4 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, 150:1, 100:1, 60:1, 30:1). Растворитель из соответствующих фракций удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 2 мл PhH и добавляют 4 мл петролейного эфира. Выпавший осадок фильтруют. Выход 0.034 г (40%), желтое твердое вещество, т. пл. 147–148°C, *R*_f 0.21 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3391 (OH), 2933, 2901, 2849, 1635, 1600, 1526, 1502, 1455, 1383, 1333, 1245, 1199, 1109, 1057, 1016, 953, 931, 870, 767, 697, 657, 593. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.44 (1H, т, д, *J* = 12.4, *J* = 4.1, 12-CH₂); 0.59 (3H, с, 18-CH₃); 0.77 (1H, т, д, *J* = 13.1, *J* = 4.3, 9-CH); 0.85–0.91 (1H, м, 1-CH₂); 0.87 (3H, с, 19-CH₃); 1.05 (1H,

д, *J* = 12.4, 12-CH₂); 1.17 (1H, к, д, *J* = 12.6, *J* = 4.2, 11-CH₂); 1.22–1.37 (4H, м, 8,14-CH, 2,11-CH₂); 1.44–1.52 (2H, м, 7,15-CH₂); 1.59–1.66 (2H, м, 1,2-CH₂); 1.72 (1H, к, д, *J* = 12.7, *J* = 3.9, 15-CH₂); 1.85–1.90 (1H, м, 7-CH₂); 2.04 (1H, д, д, ¹*J* = ²*J* = 13.2, 4-CH₂); 2.11 (1H, д, д, *J* = 13.2, *J* = 3.7, 4-CH₂); 2.79 (1H, д, *J* = 7.2, 17-CH); 3.17–3.25 (1H, м, 3-CH); 4.43–4.48 (1H, м, 16-CH); 4.57 (1H, д, *J* = 3.9, 3-OH); 4.97 (1H, д, *J* = 5.0, 16-OH); 5.22–5.26 (1H, м, 6-CH); 6.39 (1H, д, *J* = 1.2, 4-CH Het); 7.39 (2H, д, *J* = 7.5, H Ph); 7.45 (1H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.52 (2H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.59 (1H, д, *J* = 1.2, 3-CH Het). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 14.4 (18-CH₃); 19.1 (19-CH₃); 19.8 (11-CH₂); 31.2 (7-CH₂); 31.4 (8-CH, 2-CH₂); 34.5 (15-CH₂); 36.1 (C-10); 36.6 (1-CH₂); 36.9 (12-CH₂); 42.2 (4-CH₂); 44.4 (C-13); 49.5 (9-CH); 53.5 (14-CH); 57.0 (17-CH); 69.9 (3-CH); 76.8 (16-CH); 105.5 (4-CH Het); 120.2 (6-CH); 126.8 (2CHPh); 128.0 (CHPh); 128.9 (2CHPh); 138.9 (3-CH Het); 139.9 (CPh); 141.2 (C-5); 142.9 (C-5 Het). Найдено, *m/z*: 433.2840 [M+H]⁺. C₂₈H₃₇N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 433.2850.

3β,16α-Дигидрокси-17α-[(бензилиден)гидразино]-17β-(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14a). Смесь 0.096 г (0.25 ммоль) гидразина 8 и 0.04 г (0.40 ммоль) бензальдегида в 7 мл MeOH кипятят в течение 3 ч, MeOH удаляют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из 5 мл PhMe, фильтруют, промывают 3 мл PhMe. Выход 0.065 г (55%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3403 (OH), 2932, 2861, 1661, 1591, 1450, 1381, 1361, 1272, 1249, 1100, 1054, 932, 872, 783, 759, 694. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.53 (3H, с, 18-CH₃); 0.95 (3H, с, 19-CH₃); 0.90–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 1.32–1.47 (3H, м, 8-CH, 2,11-CH₂); 1.53–1.73 (4H, м, 2,7,11-CH₂); 1.76 (1H, д, т, *J* = 12.0, *J* = 3.8, 1-CH₂); 1.81–1.88 (2H, м, 12,15-CH₂); 1.93–2.03 (2H, м, 7,12-CH₂); 2.05–2.18 (3H, м, 14-CH, 4-CH₂); 3.28–3.32 (1H, м, 3-CH); 4.40 (1H, уш. с, 3-OH); 4.98 (1H, уш. с, 16-OH); 5.12–5.19 (1H, м, 16-CH); 5.27–5.31 (1H, м, 6-CH); 6.30 (1H, д, *J* = 1.2, 4-CH, Het); 6.87 (1H, с, NH); 7.20 (1H, т, *J* = 7.1, H Ph); 7.31 (2H, т, *J* = 7.1, H Ph); 7.41 (2H, д, *J* = 7.1, H Ph); 7.45 (1H, с, 5-CH Het); 7.65 (1H, с, CH=N); сигнал протона NH Het не обнаружен. Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 60°C), δ, м. д.: 16.1 (18-CH₃); 18.9 (19-CH₃); 19.8 (11-CH₂); 31.2 (2-CH₂); 31.5 (7-CH₂); 31.7 (12-CH₂); 31.8 (8-CH); 34.5 (15-CH₂); 36.0 (C-10); 36.6 (1-CH₂); 42.0 (4-CH₂); 48.0 (C-13); 48.1 (14-CH); 49.6 (9-CH); 69.0 (C-17); 69.8 (3-CH); 74.3 (16-CH); 103.9 (4-CH Het); 120.0 (6-CH); 124.9 (2CHPh); 126.9 (CHPh); 128.2 (2CHPh); 135.9 (CH=N); 136.1 (CPh); 141.2 (C-5); сигналы атомов C-3 Het и 5-CH Het не обнаружены. Найдено, *m/z*: 475.3069 [M+H]⁺. C₂₉H₃₉N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 475.3068.

3β,16α-Дигидрокси-17α-[(4-бромбензилиден)гидразино]-17β-(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14b). Смесь 0.10 г (0.26 ммоль) соединения 8 и 0.072 г (0.39 ммоль) 4-бромбензальдегида в 7 мл MeOH кипятят в течение 3.5 ч, MeOH удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 8 мл PhMe, нагревают до кипения, охлаждают до 20°C, добавляют 8 мл петролейного эфира, выпавший осадок отфильтровывают.

Выход 0.084 г (58%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3417, 2933, 2902, 2861, 1697, 1662, 1592, 1462, 1380, 1097, 1054, 1008, 932, 817, 783, 595. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.48 (3H, с, 18- CH_3); 0.92 (3H, с, 19- CH_3); 0.85–1.02 (2H, м, 9- CH , 1- CH_2); 1.30–1.43 (3H, м, 8- CH , 2,11- CH_2); 1.50–1.58 (3H, м, 7,11,15- CH_2); 1.62–1.68 (1H, м, 2- CH_2); 1.74 (1H, д, т, $J = 13.3$, $J = 3.8$, 1- CH_2); 1.77–1.85 (2H, м, 12,15- CH_2); 1.90–2.00 (2H, м, 7,12- CH_2); 2.02–2.18 (3H, м, 14- CH , 4- CH_2); 3.25–3.33 (1H, м, 3- CH); 4.59 (1H, д, $J = 4.6$, 3- OH); 4.90–5.20 (1H, уш. с, 16- CH); 5.26–5.30 (1H, м, 6- CH); 6.27 (1H, с, 4- CH Нет); 6.98 (1H, уш. с, NH); 7.24 (2H, уш. д, H Ar); 7.49 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.61 (1H, с, N=CH); 12.30 (1H, уш. с, NH Нет); сигналы протонов 16- OH и 5- CH Нет не обнаружены. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 16.1 (18- CH_3); 19.2 (19- CH_3); 19.9 (11- CH_2); 31.5 (2- CH_2); 31.6 (7- CH_2); 31.8 (12- CH_2); 32.0 (8- CH); 34.7 (15- CH_2); 36.2 (C-10); 36.8 (1- CH_2); 45.3 (4- CH_2); 48.2 (C-13); 48.3 (14- CH); 49.6 (9- CH); 69.3 (уш. с, C-17); 70.0 (3- CH); 74.3 (уш. с, 16- CH); 104.2 (4- CH Нет); 120.2 (C Ar); 120.4 (6- CH); 127.0 (уш. с, 2CH Ar); 131.4 (2CH Ar); 132.0 (уш. с, CH=N); 135.8 (C Ar); 141.4 (C-5); сигналы атомов 5- CH Нет и C-3 Нет не обнаружены. Найдено, m/z : 553.2160 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 553.2173. Найдено, m/z : 555.2144 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 555.2154.

3 β ,16 α -Дигидрокси-17 α -[(4-этоксibenзилиден)-гидразино]-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14c). Смесь 0.081 г (0.21 ммоль) соединения **8** и 0.044 мл (0.31 ммоль) 4-этоксibenзальдегида в 7 мл MeOH кипятят в течение 2 ч, охлаждают до 20°C, выпавший после затирания осадок отфильтровывают и получают соединение **14c** (из фильтрата чистое соединение **14c** получить не удается). Выход 0.025 г (23%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3436, 3260, 2929, 2902, 2858, 1611, 1514, 1452, 1388, 1307, 1266, 1249, 1171, 1112, 1047, 923, 872, 807, 776, 613. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.52 (3H, с, 18- CH_3); 0.95 (3H, с, 19- CH_3); 0.89–1.01 (2H, м, 9- CH , 1- CH_2); 1.31 (3H, т, $J = 8.0$, CH_3CH_2); 1.32–1.48 (3H, м, 8- CH , 2,11- CH_2); 1.53–1.63 (3H, м, 7,11,15- CH_2); 1.65–1.72 (1H, м, 2- CH_2); 1.77 (1H, д, т, $J = 13.2$, $J = 3.7$, 1- CH_2); 1.79–1.87 (2H, м, 12,15- CH_2); 1.93–2.02 (2H, м, 7,12- CH_2); 2.05–2.18 (3H, м, 14- CH , 4- CH_2); 3.22–3.29 (1H, м, 3- CH); 4.03 (2H, к, $J = 8.0$, CH_2); 4.41 (1H, д, $J = 6.0$, 3- OH); 4.91 (1H, уш. с, 16- OH); 5.14 (1H, уш. с, 16- CH); 5.26–5.30 (1H, м, 6- CH); 6.27 (1H, с, 4- CH Нет); 6.63 (1H, с, NH); 6.87 (2H, д, $J = 8.2$, CH Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.44 (1H, уш. с, 5- CH Нет); 7.60 (1H, с, NH); 11.90 и 12.20 (1H, с, два сигнала NH пиразола). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.3 (CH_3CH_2); 15.8 (18- CH_3); 18.9 (19- CH_3); 19.7 (11- CH_2); 31.2 (2- CH_2); 31.4 (7- CH_2); 31.5 (12- CH_2); 31.9 (8- CH); 34.5 (15- CH_2); 36.6 (C-10, 1- CH_2); 42.0 (4- CH_2); 48.0 (C-13); 48.1 (14- CH); 49.5 (9- CH); 63.0 (OCH_2); 68.9 (C-17); 69.8 (3- CH); 74.5 (16- CH); 103.9 (4- CH Нет); 114.5 (2CHAr); 119.9 (6- CH); 126.4 (2CHAr); 128.7 (C Ar); 131.5 (5- CH Нет); 136.6 (CH=N); 141.2 (C-5); 149.1 (уш. с, C-3 Нет); 158.0

(C Ar). Найдено, m/z : 519.3330 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 519.3340.

3 β ,16 α -Дигидрокси-17 α -[(4-фенилбензилиден)-гидразино]-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14d). Смесь 0.0345 г (0.09 ммоль) соединения **8** и 0.023 г (0.126 ммоль) 4-фенилбензальдегида в 6 мл MeOH кипятят в течение 4 ч, охлаждают до 20°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл MeOH. Выход 0.025 г (36%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 223–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3232, 2930, 2901, 2856, 1635, 1531, 1448, 1359, 1190, 1074, 1061, 1003, 951, 872, 831, 760, 722, 692. 615, 548. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.50 (3H, с, 18- CH_3); 0.93 (3H, с, 19- CH_3); 0.88–1.00 (2H, м, 9- CH , 1- CH_2); 1.30–1.45 (3H, м, 2,11- CH_2 , 8- CH); 1.53–1.62 (3H, м, 7,11,15- CH_2); 1.65 (1H, д, $J = 12.0$, 2- CH_2); 1.76 (1H, д, т, $J = 13.2$, $J = 3.7$, 1- CH_2); 1.80–1.88 (2H, м, 12,15- CH_2); 1.92–2.04 (2H, м, 7,12- CH_2); 2.06–2.17 (3H, м, 14- CH , 4- CH_2); 3.22–3.28 (1H, м, 3- CH); 4.59 (1H, д, $J = 6.0$, 3- OH); 5.00 (1H, уш. с, 16- CH); 5.26–5.28 (1H, м, 6- CH); 5.37 (1H, уш. с, 16- OH); 6.31 (1H, уш. с, H-4 Нет); 6.93 (1H, уш. с, NH); 7.34 (1H, т, $J = 7.5$, H Ph); 7.45 (2H, т, $J = 7.5$, H Ph); 7.53 (2H, уш. д, C_6H_4); 7.62 (2H, д, $J = 7.5$, C_6H_4); 7.66 (2H, д, $J = 7.5$, H Ph); 7.68 (1H, с, CH=N); 12.10 и 12.40 (1H, с, два сигнала NH пиразола); сигнал протона 5- CH Нет не обнаружен. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 16.0 (18- CH_3); 19.2 (19- CH_3); 19.9 (11- CH_2); 31.4 (2- CH_2); 31.6 (7- CH_2); 31.8 (12- CH_2); 32.0 (8- CH); 34.7 (15- CH_2); 36.2 (1- CH_2); 36.8 (C-10); 42.2 (4- CH_2); 48.2 (C-13); 48.3 (14- CH); 49.6 (9- CH); 69.3 (уш. с, C-17); 70.0 (3- CH); 73.9 (уш. с, 16- CH); 104.2 (4- CH Нет); 120.4 (6- CH); 125.6 (уш. с, 2CH C_6H_4); 126.6 (2CHPh); 126.8 (2CH C_6H_4); 127.3 (CHPh), 127.9 (уш. с, 5- CH Нет); 128.9 (2CHPh); 135.1 (уш. с, CH=N); 135.6 (уш. с, C_6H_4); 138.8 (уш. с, C_6H_4); 139.8 (CPh); 141.3 (C-5); 152.4 (уш. с, C-3 Нет). Найдено, m/z : 551.3381 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 551.3372.

3 β ,16 α -Дигидрокси-17 α -[(2-хлор-6-фторбензилиден)-гидразино]-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14e). Смесь 0.092 г (0.237 ммоль) соединения **8** и 0.056 г (0.356 ммоль) 2-хлор-6-фторбензальдегида в 7 мл MeOH кипятят в течение 4 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл PhMe, нагревают до кипения, охлаждают до 20°C, добавляют 6 мл петролейного эфира, осадок отфильтровывают и получают 0.069 г, которые очищают препаративной хроматографией на пластине (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:1). Соединение **14e** смывают с пластины EtOH. Выход 0.042 г (34%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402 (OH), 2932, 2862, 1666, 1604, 1453, 1380, 1249, 1189, 1054, 903, 782. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.47 (3H, с, 18- CH_3); 0.93 (3H, с, 19- CH_3); 0.87–1.00 (2H, м, 9- CH , 1- CH_2); 1.28–1.44 (3H, м, 2,11- CH_2 , 8- CH); 1.50–1.70 (4H, м, 2,7,11,15- CH_2); 1.73–1.98 (5H, м, 1,7,12,15- CH_2); 2.03–2.18 (3H, м, 14- CH , 4- CH_2); 3.22–3.30 (1H, м, 3- CH); 4.58 (1H, уш. с, 3- OH); 5.23 (1H, уш. с, 16- CH); 5.25–5.28 (1H, м, 6- CH); 6.31 (1H, с, 4- CH Нет); 7.18 (1H, д, д, $J_{\text{CF}} = 12.0$, $J = 6.0$, 5- CH Ar); 7.23 (1H, т, д, $J = 6.0$, $J_{\text{CF}} = 6.0$, 4- CH Ar); 7.27 (1H, д, $J = 6.0$, 3- CH Ar); 7.48

(1H, уш. с, 5-CH Het); 7.65 (1H, с, NH); 7.90 (1H, с, CH=N); 12.40 (1H, уш. с, NH Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 16.1 (18-CH $_3$); 19.2 (19-CH $_3$); 19.8 (11-CH $_2$); 31.4 (2-CH $_2$); 31.5 (7-CH $_2$); 31.7 (12-CH $_2$); 34.8 (15-CH $_2$); 36.2 (C-10); 36.7 (1-CH $_2$); 42.2 (4-CH $_2$); 48.3 (14-CH, C-13); 49.6 (9-CH); 69.3 (C-17); 74.6 (16-CH); 104.0 (4-CH Het); 115.2 (д, $J_{\text{CF}} = 15.0$, 5-CH, C Ar); 120.3 (6-CH); 122.2 (C-2 Ar); 125.9 (3-CH Ar); 127.1 (CH=N); 128.2 (4-CH Ar); 131.7 (C Ar); 141.4 (C-5); 159.6 (д, $J_{\text{CF}} = 255$, C-6 Ar); сигналы атомов 5-CH Het и C-3 Het не обнаружены. Найдено, m/z : 527.2584 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 527.2574. Найдено, m/z : 529.2557 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 529.2558.

3 β ,16 α -Дигидрокси-17 α -[(пиридин-3-илметилден)-гидразино-17 β -(1H-пиразол-3-ил)андрост-5-ен (14f). Смесь 0.096 г (0.25 ммоль) соединения **8** и 0.035 мл (0.375 ммоль) пиридин-3-карбоксальдегида в 7 мл MeOH кипятят в течение 2 ч, MeOH удаляют при пониженном давлении, остаток закристаллизовывают из 5 мл PhMe при кипении, фильтруют, промывают 3 мл PhMe. Выход 0.072 г (61%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3404, 2932, 2902, 2861, 1632, 1563, 1463, 1381, 1248, 1055, 931, 872, 807, 782, 740, 707. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 60°C), δ , м. д. (J , Гц): 0.53 (3H, с, 18-CH $_3$); 0.95 (3H, с, 19-CH $_3$); 0.90–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH $_2$); 1.32–1.34 (3H, м, 8-CH, 2,11-CH $_2$); 1.53–1.73 (4H, м, 2,7,11,15-CH $_2$); 1.76 (1H, д, $J = 12.0$, 1-CH $_2$); 1.80–1.88 (2H, м, 12,15-CH $_2$); 1.94–2.02 (2H, м, 7,12-CH $_2$); 2.06–2.19 (3H, м, 14-CH, 4-CH $_2$); 3.22–3.30 (1H, м, 3-CH); 4.42 (1H, уш. с, 3-OH); 4.93 (1H, уш. с, 16-OH); 5.17 (1H, уш. с, 16-CH); 5.27–5.29 (1H, м, 6-CH); 6.30 (1H, с, 4-CH Het); 7.09 (1H, с, NH); 7.31 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 6.0$, 5-CH Py); 7.46 (1H, с, 5-CH Het); 7.66 (1H, с, CH=N); 7.79 (1H, д, $J = 7.5$, 4-CH Py); 8.38 (1H, д, $J = 6.0$, 6-CH Py); 8.61 (1H, с, 2-CH Py); 12.40 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 60°C), δ , м. д.: 16.1 (18-CH $_3$); 19.1 (19-CH $_3$); 19.9 (11-CH $_2$); 31.5 (2-CH $_2$); 31.6 (7-CH $_2$); 31.8 (12-CH $_2$); 32.1 (8-CH); 34.7 (15-CH $_2$); 36.3 (C-10); 36.9 (1-CH $_2$); 42.3 (4-CH $_2$); 48.4 (14-CH, C-13); 49.7 (9-CH); 69.3 (C-17); 70.1 (3-CH); 74.4 (16-CH); 104.1 (4-CH Het); 120.2 (6-CH); 123.6 (5-CH Py); 131.6 (4-CH Py); 132.3 (CH=N, C-3 Py); 141.5 (C-5); 146.8 (2-CH Py); 147.8 (6-CH Py); сигналы атомов 5-CH Het и C-3 Het не обнаружены. Найдено, m/z : 476.3020 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 476.3015.

Исследование антипролиферативной активности полученных соединений **8 и **14a–f**.** Для биологических испытаний синтезированные соединения растворяют в ДМСО (Applichem) в концентрации 10 мМ, полученные растворы хранят при –20°C. Клетки рака молочной железы человека линии MCF-7, полученные из коллекции ATCC, культивируют *in vitro* в стандартной среде DMEM (Gibco), содержащей 10% эмбриональную сыворотку телят (HyClone), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (PanEco), инкубируют при 37°C, 5% CO $_2$ и относительной влажности 80–90% (инкубатор CO $_2$ NU-5840E, NuAire). При определении количества выживших клеток используют МТТ-тест,

основанный на превращении реагента МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид) в кристаллы формазана, с модификациями как описано в работе.⁴⁰ Клетки рассеивают на 24-луночные планшеты (Corning) в расчете 40 000 клеток на одну лунку. Через 24 ч добавляют синтезированные соединения, к контрольным клеткам добавляют соответствующее количество растворителя (ДМСО). Концентрация соединений в среде для культивирования варьируется от 0.5 до 50 мкМ, при этом содержание органического растворителя в среде не превышает 0.5%. Химиотерапевтический препарат цисплатин (Тева) используют как препарат сравнения. Через 72 ч роста с соединениями среду удаляют и добавляют к клеткам МТТ-реагент (AppliChem) на 2 ч. После окончания инкубации клетки лизируют в ДМСО и легким встряхиванием планшета растворяют накопленный клетками формазан. Оптическую плотность полученных растворов анализируют на спектрофотометре MultiScan FC при 571 нм, длина волны 630 нм использована как референсная. За 100% принимают выживаемость клеток, обработанных растворителем. Значения IC $_{50}$ рассчитывают как концентрацию соединения, снижающую поглощающую способность раствора на 50% по сравнению с контрольным образцом. Расчеты выполнены с помощью программного обеспечения GraphPad.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ROESY, ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC, а также масс-спектры высокого разрешения полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Mounnissamy, V. M.; Joseva, S. *World J. Pharm. Res.* **2021**, *10*, 167.
- Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16.
- Nehra, B.; Rulhania, S.; Jaswal, S.; Kumar, B.; Singh, G.; Monga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112666.
- Stulov, S. V.; Misharin, A. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1431.
- Zavarzin, I. V.; Chertkova, V. V.; Levina, I. S.; Chernoburova, E. I. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 661.
- Ibrahim-Ouali, M.; Dumur, F. *ARKIVOC* **2019**, (i), 304.
- Ke, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 745.
- Iqbal, A.; Siddiqui, T. *Steroids* **2021**, *170*, 108827.
- Bansal, R.; Singh, R. *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 949.
- Mohareb, R. M.; Elmegeed, G. A.; Abdel-Salam, O. M. E.; Doss, S. H.; William, M. G. *Steroids* **2011**, *76*, 1190.
- Mohareb, R.; Hana, H. *Acta Pharm.* **2008**, *58*, 29.
- Cai, X.; Zhao, S.; Cai, D.; Zheng, J.; Zhu, Z.; Wei, D.; Zheng, Z.; Zhu, H.; Chen, Y. *Steroids* **2019**, *146*, 70.
- Fan, N.-J.; Tang, J.-J.; Li, H.; Li, X.-J.; Luo, B.; Gao, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 182.
- Banday, A. H.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S. *Steroids* **2010**, *75*, 805.
- Li, J.; Zhao, X.; Li, L.; Yuan, Z.; Tan, F.; Shi, B.; Zhang, J. *Steroids* **2016**, *107*, 45.
- Li, J.; Huo, H.; Guo, R.; Liu, B.; Li, L.; Dan, W.; Xiao, X.; Zhang, J.; Shi, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 1.
- Huo, H.; Jiang, W.; Sun, F.; Li, J.; Shi, B. *Steroids* **2021**, *176*, 108931.

18. Kulmány, Á. E.; Frank, É.; Kovács, D.; Kirisits, K.; Krupitza, G.; Neuperger, P.; Alföldi, R.; Puskás, L. G.; Szebeni, G. J.; Zupkó, I. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, 140, 111728.
19. Tantawy, M. A.; Nafie, M. S.; Elmegeed, G. A.; Ali, I. A. I. *Bioorg. Chem.* **2017**, 73, 128.
20. Cerri, A.; Bianchi, G.; Ferrari, P.; Ferrandi, M.; Barassi, P.; Zaza, A.; Rocchetti, M.; Ronchi, C.; Hsu, S.-C. EP Patent 3599243.
21. Ling, Y.-z.; Li, J.-s.; Liu, Y.; Kato, K.; Klus, G. T.; Brodie, A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3297.
22. Njar, V. C. O.; Kato, K.; Nnane, I. P.; Grigoryev, D. N.; Long, B. J.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 902.
23. Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Schelz, Z.; Zupkó, I.; Frank, É. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 120, 284.
24. Abdalla, M. M.; Al-Omar, M. A.; Bhat, M. A.; Amr, A.-G. E.; Al-Mohizea, A. M. *Int. J. Biol. Macromol.* **2012**, 50, 1127.
25. Banday, A. H.; Saeed, B. A.; Al-Masoudi, N. A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2021**, 21, 1671.
26. Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Jeelani, S. *Steroids* **2014**, 92, 13.
27. Pelc, B.; Hodková, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, 34, 442.
28. Clinton, R. O. US Patent 3317520.
29. Nambara, T.; Shimada, K.; Nemoto, T.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, 18, 1658.
30. Julian, P. L.; Meyer, E. W.; Karpel, W. J.; Waller, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5145.
31. Komkov, A. V.; Chizhov, A. O.; Shashkov, A. S.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 1088.
32. Malykh, A. G.; Pavlov, A. R.; Komkov, A. V.; Volkova, Y. A.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 667.
33. Komkov, A. V.; Sukhanova, A. A.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 547.
34. Sugimoto, H.; Uchida, T.; Kizuka, K.; Masamune, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2285.
35. Sugimoto, H.; Ohue, Y.; Orito, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1247.
36. Mateos, J. L.; Chao, O.; Flores, R., H. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1051.
37. Eadon, G.; Popov, S.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1282.
38. Cui, J.; Liu, L.; Zhao, D.; Gan, C.; Huang, X.; Xiao, Q.; Qi, B.; Yang, L.; Huang, Y. *Steroids* **2015**, 95, 32.
39. Mistry, S.; Singh, A. K. *Future J. Pharm. Sci.* **2022**, 8, 7.
40. Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Chernoburova, E. I.; Shchetinina, M. A.; Salnikova, D. I.; Scherbakov, A. M.; Zavarzin, I. V.; Terent'ev, A. O. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2021**, 214, 106000.