

С. В. Стулов, А. Ю. Мишарин*

**СИНТЕЗ СТЕРОИДОВ
С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ
В КОЛЬЦЕ D
(ОБЗОР)**

Обобщён материал по химическому синтезу биологически активных стероидов с азотсодержащими заместителями (в основном содержащими азотистые гетероциклы) в кольце D, опубликованный за последние 15 лет. Обсуждаются современные методы синтеза азотсодержащих производных из 17-кетостероидов и 20-кетостероидов, некоторые другие синтетические способы получения целевых соединений, а также приводится краткая информация о трёх важнейших биологических мишенях для азотсодержащих стероидов – ферментах 17 α -гидроксилазе-17/20-лиазе (CYP17), ароматазе (CYP19) и 24-стеролметилтрансферазе (SMT).

Ключевые слова: андростенон, прегненолон, стероиды.

Стероиды – важнейший класс регуляторных молекул, возникший в процессе эволюции живых организмов. В течение многих десятилетий стероиды привлекают к себе внимание биохимиков, эндокринологов, медиков, химиков и фармакологов. Направленная химическая модификация стероидной молекулы, вызывающая изменения биологической активности, в настоящее время является одним из наиболее эффективных и плодотворных способов создания новых лекарственных препаратов.

Среди синтетических биологически активных стероидов важное место занимают азотсодержащие производные (азастероиды). Синтезу, структуре и биологической активности азастероидов посвящено огромное количество исследований; новые работы по химическому синтезу азастероидов ежегодно цитируются в тематических обзорах, посвященных реакциям и частичному синтезу стероидов; результаты этих исследований неоднократно обсуждались в обзорах [1–7]. В настоящее время разработаны общие методы синтеза азастероидов, содержащих атомы азота в различных положениях цикла, методы синтеза стероидов с различными азотсодержащими периферическими заместителями, а также методы синтеза аналогов стероидов и желчных кислот с боковой цепью, содержащей атомы азота в различных положениях. И результаты биологических испытаний, и успехи в рациональном дизайне свидетельствуют, что для новых азастероидов различной структуры можно предсказать наиболее вероятные биологические мишени. Кроме того, успешный поиск новых азастероидов с заданной биологической активностью целесообразно проводить среди соединений, обладающих определёнными структурными особенностями.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

В данном обзоре собрана информация о работах по химическому синтезу биологически активных стероидов с различными азотсодержащими заместителями в кольце D, опубликованных за последние 15 лет. В настоящее время в этой области работает большое число исследовательских центров и научных лабораторий. Интерес к стероидным производным с азотсодержащими заместителями в кольце D обусловлен тем, что многие соединения этого ряда обладают значительным фармакологическим потенциалом как противоопухолевые, противораковые, антимикробные, антибактериальные, антипаразитарные препараты; некоторые соединения успешно используются в практической медицине в качестве лекарств.

Разработано несколько общих схем химического синтеза стероидных производных с различными азотсодержащими заместителями в кольце D. Синтетические схемы постоянно совершенствуются, развиваются и дополняются новыми, что обеспечивает возможность получения множества соединений с высоким фармакологическим потенциалом. Развитие химических исследований стероидов с азотсодержащими заместителями в кольце D, в том числе работ по их химическому синтезу, стимулируется тем, что некоторые ферменты, ингибиторами которых являются эти соединения, признаны важными биологическими мишенями.

Вопросы взаимодействия синтетических азастероидов с биологическими мишенями и установления корреляции "структура–активность" для этих соединений в данном обзоре не рассматриваются.

ВАЖНЕЙШИЕ МИШЕНИ ДЛЯ СТЕРОИДОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В КОЛЬЦЕ D

Некоторые стероидные производные с азотсодержащими заместителями в кольце D уже используются в практической медицине или проходят клинические испытания в качестве противораковых, противогрибковых и противопаразитарных лекарственных препаратов. Успехи в этой области во многом обязаны достижениям современной фундаментальной науки, а именно нахождению молекулярных мишеней для борьбы с указанными патологиями. В настоящее время разработаны методы фармакологического воздействия на онкологические заболевания простаты (ингибирование 17 α -гидроксилазы-17/20-лиазы (CYP17)), молочной железы (ингибирование ароматазы (CYP19)) и таких инфекционных болезней, как малярия (ингибирование 24-стеролметилтрансферазы (SMT)). Изучение взаимодействия CYP17, CYP19 и SMT с синтетическими ингибиторами является важным вкладом в современную молекулярную фармакологию и молекулярную медицину, а также основой для рационального дизайна и химического синтеза новых биологически активных соединений.

17 α -Гидроксилаза-17/20-лиаза (CYP17)

Снижение уровня андрогенов в организме является эффективным способом лечения рака простаты, что впервые было показано в пионерских работах Хаггинса и сотр. [8, 9], опубликованных ещё в 1941 г. Андрогены (тестостерон и дигидротестостерон), связываясь с андрогенным рецептором в клетке-мишени, инициируют транскрипцию генов, отвечающих за пролифе-

рацию. Поэтому соединения, способные блокировать биосинтез андрогенов и активацию андрогенного рецептора, рассматриваются как потенциальные препараты для лечения рака простаты.

Однако простое подавление уровня андрогенов в организме неспособно полностью блокировать развитие опухолей, в том числе рака простаты. В связи с этим усилия многих исследователей были затрачены на поиск новых специфичных мишеней, синтез новых стероидных антиандрогенов и разработку стратегии полного подавления образования андрогенов в опухоли, которая не зависела бы от общей эндокринной регуляции в организме. Значительным достижением новой стратегии является выбор в качестве мишени одного из ферментов семейства цитохромов P450 – 17 α -гидроксилазы-17/20-лиазы (CYP17), а также успешный поиск новых специфичных ингибиторов CYP17 человека [10–14].

CYP17 катализирует две важнейшие стадии биосинтеза андрогенов – 17 α -гидроксилирование прегненолона (или прогестерона) и последующее отщепление ацетильной группы от 17 α -гидроксилированного интермедиата с образованием 17-кетоандрогенов – дегидроэпиандростерона (или андростендиона) (рис. 1) [10].

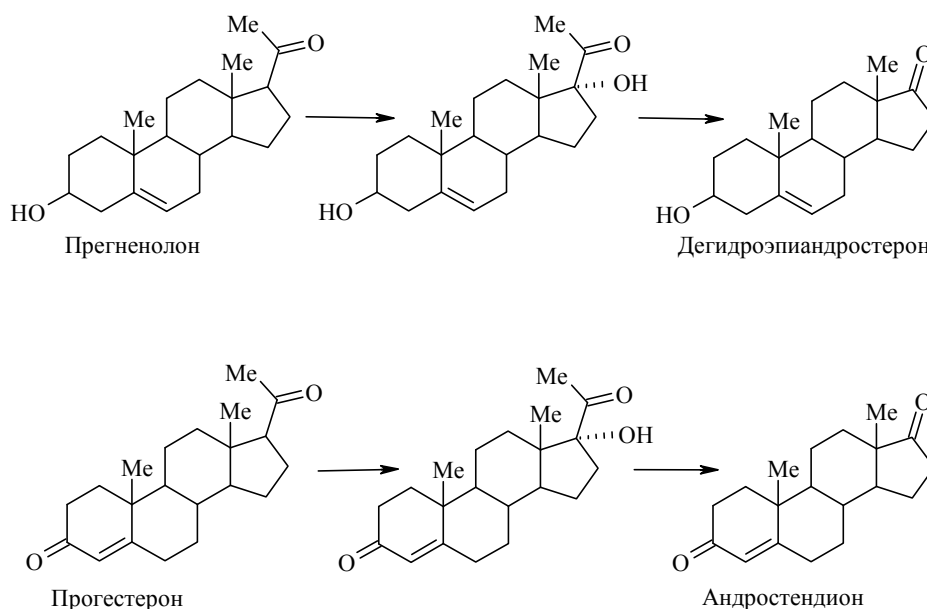


Рис. 1. CYP17-зависимое образование андрогенов

Однако образующиеся дегидроэпиандростерон и андростендион способны в гормонокомпетентных клетках превращаться в тестостерон и дигидротестостерон, а также включаться в биосинтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Чтобы избежать осложнений и побочных эффектов, потенциальный ингибитор CYP17 должен избирательно и полностью подавить синтез андрогенов в клетке-мишени [10].

CYP17, как и другие ферменты семейства цитохромов P450, содержит в качестве протетической группы порфириновый цикл с центральным атомом Fe, играющим ключевую роль в трансформации стероидного субстрата.

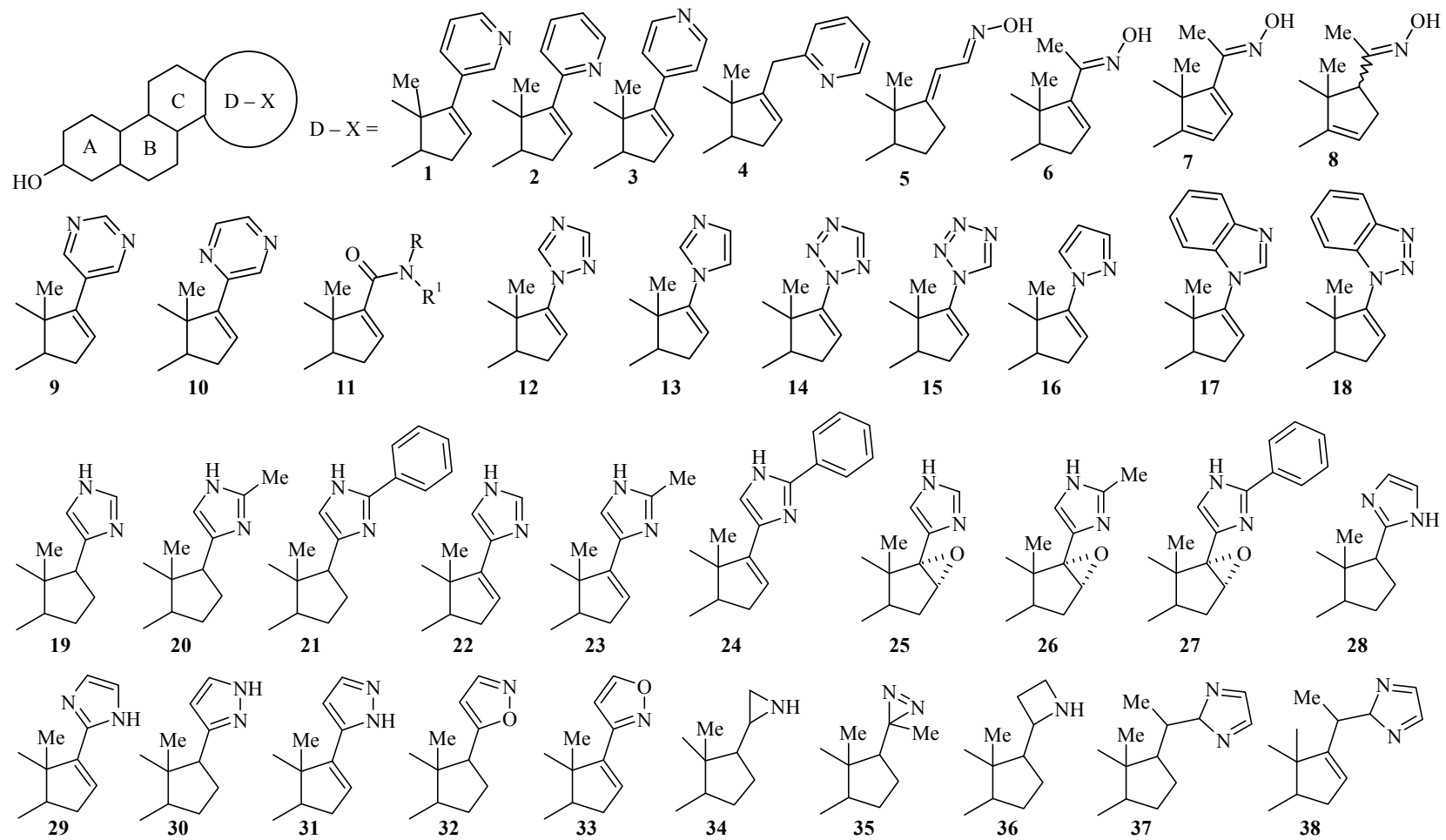


Рис. 2. Структура специфических стероидных ингибиторов CYP17

На основании экспериментальных данных об ингибировании СУР17 стероидными производными с азотсодержащими заместителями в кольце D был разработан фармакофор, содержащий необходимые требования к структуре ингибитора [15]. Наиболее важные факторы: а) отсутствие атома водорода при атоме С-17; б) наличие в составе заместителя X атома азота с неподелённой электронной парой, способной к координации атома Fe порфиринового цикла; в) подходящая пространственная ориентация заместителей при атоме С-20; г) наличие двух якорных групп, способных к образованию водородной связи (3β-ОН и атом азота гетероцикла, связанного с кольцом D); д) наличие неполярного фрагмента, взаимодействующего с гидрофобными аминокислотными остатками активного центра СУР17 [14].

На рис. 2 приводятся структуры специфичных ингибиторов СУР17, синтез которых обсуждается в данном обзоре. Ниже схематически представлены комплексы СУР17 с природным субстратом (рис. 3, а) и субстратоподобным ингибитором (рис. 3, б).

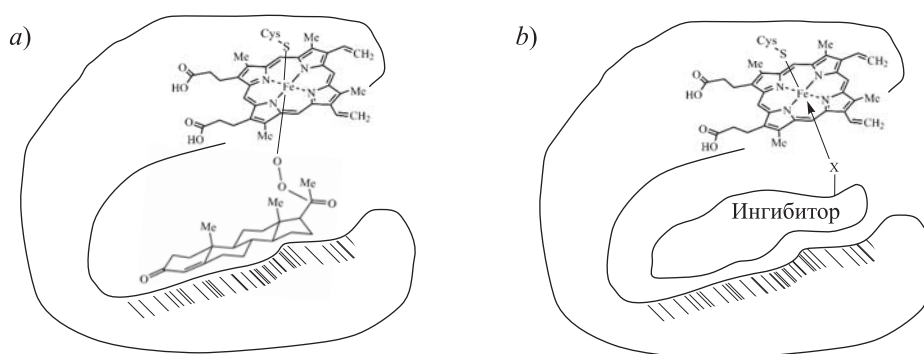


Рис. 3. Локализация природного субстрата в активном центре СУР17 (а) и локализация субстратоподобного ингибитора в активном центре СУР17 (б) [11]

Ароматаза (СУР19)

Рак молочной железы характеризуется резким повышением уровня эстрогенов. Использование антиэстрогенов, которые блокируют связывание эстрогенов с эстрогеновым рецептором и тем самым подавляют экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию, в течение многих лет являлось единственным подходом к терапии гормонально-зависимого рака молочной железы. Однако применение антиэстрогенов в клинической практике обычно сопровождается побочными эффектами, и этот подход в настоящее время признан неудовлетворительным.

Альтернативой использованию антиэстрогенов является подавление биосинтеза эстрогенов на заключительной скорость-лимитирующей стадии, которая катализируется одним из ферментов семейства цитохромов Р450 – ароматазой (СУР19). Последовательность реакций, катализируемых СУР19, представлена на рис. 4 [12].

Основной новой стратегии в разработке препаратов против рака молочной железы явился поиск эффективных и специфичных ингибиторов ароматазы (СУР19). Первым ингибитором СУР19, получившим применение в качестве лекарственного препарата против рака молочной железы, был 4-гидроксиандростендион (Форместан) [16], проведены синтез и исследование нескольких

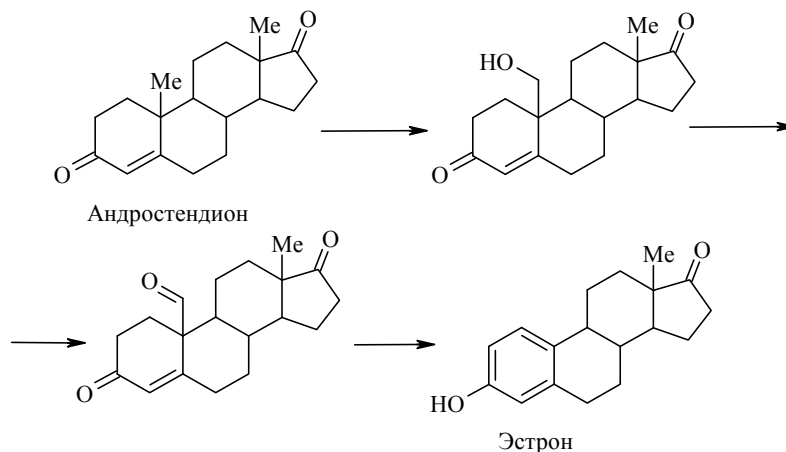


Рис. 4. CYP19-зависимый биосинтез эстрогенов из андрогенов

серий производных андростендиона и родственных субстратоподобных ингибиторов: 6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-диона (Экземестана), андроста-1,4-диен-3,17-диона (Δ^1 -AD), андроста-1,4-диен-3-он-17-оксалактона (Тестолактона); 1-метиленандроста-1,4-диен-3,17-диона (Атаместана) [12], 6-, 19- и 2-замещённых аналогов Δ^1 -AD [17–24] (рис. 5).

Современный подход к лечению рака молочной железы включает поиск новых эффективных и специфичных ингибиторов CYP19, а также использование комбинаций нескольких препаратов [25]. В отличие от CYP17, полное и специфичное ингибирование которой достигается стероидными производными, для CYP19 известны также нестероидные ингибиторы – соединения, обычно получаемые комбинаторным синтезом и содержащие замещённые триазольные, пиридиновые или пиримидиновые фрагменты (такие препараты как Летрозол и Анастрозол). Комбинации стероидных и нестероидных ингибиторов оказались более эффективными в клинической практике, чем известный антиэстроген Тамоксифен [25].

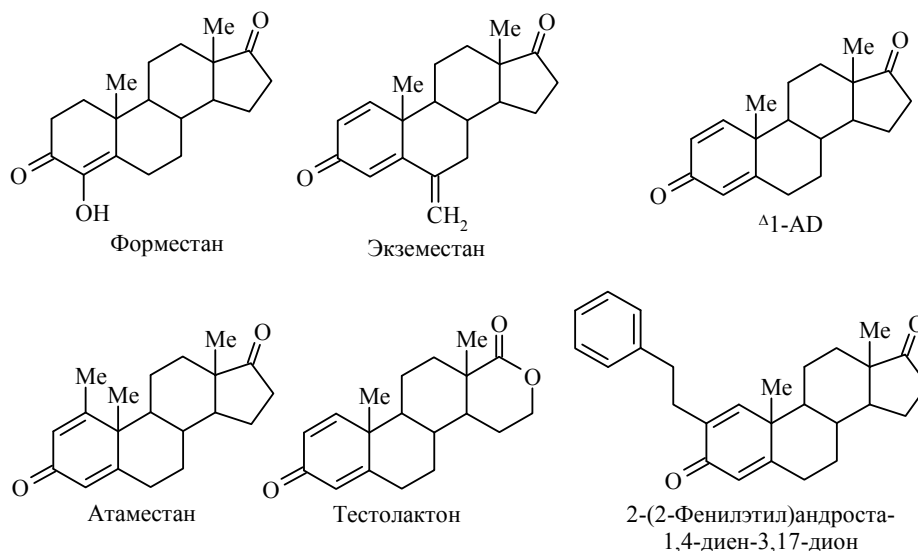


Рис. 5. Некоторые стероидные субстратоподобные ингибиторы CYP19

В настоящее время многие лаборатории ведут поиск новых ингибиторов СУР19 в ряду соединений, у которых объединён стероидный цикл с 3-он-4-ен фрагментом, аналогичный таковому в природном субстрате, и азотсодержащий гетероцикл, связанный с кольцом D через короткий спейсер.

Δ^24 -Стероилметилтрансфераза (SMT)

Главное различие в первичном метаболизме у животных, растений, бактерий, грибов и микроорганизмов состоит в биосинтезе стероидов: млекопитающие синтезируют стероиды C-27 ряда холестерина, остальные организмы синтезируют стероиды C-28 и C-29, содержащие метильную или этильную группу при атоме C-24. Фермент, катализирующий алкилирование стероидов по атому C-24 – Δ^24 -стероилметилтрансфераза (SMT, EC 2.1.1.41) отсутствует у млекопитающих, но является жизненно важным для развития других организмов [26]. Следовательно, ингибирование SMT способно вызывать подавление роста и гибель патологических организмов, а специфические ингибиторы SMT являются эффективными противобактериальными, противогрибковыми, противопаразитарными препаратами.

Реакция метилирования различных Δ^24 -стероидов, катализируемая SMT в растениях, бактериях и микроорганизмах протекает очень сложно, включает образование неустойчивых энантиомерных интермедиатов и приводит к продуктам, различающимся по структуре и конфигурации атома C-24 [26]. Тем не менее в структуре субстрата выделено четыре детерминанты, узнаваемые SMT [27, 28].

Связывание субстрата в активном центре SMT требует образования двух водородных связей (участки 1 и 4, рис. 6); "правильной" пространственной ориентации заместителей при атоме C-20 (участок 3) и максимально уплотненного положения стероидного скелета на стадии образования первичного комплекса субстрата с ферментом (участок 2) [26].

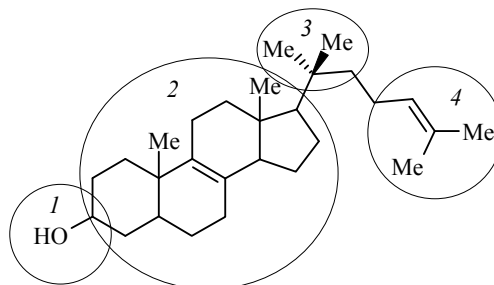


Рис. 6. Участки молекулы Δ^24 -стероидина, существенные для связывания в активном центре SMT

Минимальные изменения в структуре цикла (боковые заместители, двойные связи) сильно влияют на взаимное расположение атомов C-17, C-18 и C-20 и тем самым на устойчивость фермент-субстратного комплекса. Ниже схематически представлена последовательность стадий, катализируемых SMT (рис. 7) [26].



Рис. 7. Метилирование Δ^24 -стероидов, катализируемое SMT

В настоящее время выделено три основных группы ингибиторов этого фермента: а) аналоги субстрата, б) аналоги высокоэнергетического переходного состояния, в) аналоги продукта. Среди азастероидов найдено много эффективных ингибиторов SMT, выделенных из различных источников, действующих как аналоги субстрата, переходного состояния и продукта. Структуры некоторых азотсодержащих ингибиторов SMT, для которых механизм ингибирования детально исследован [26], приведены на рис. 8.

Ингибирование SMT из различных источников азастероидами существенно различается, поэтому особый интерес вызывают соединения обладающие специфичностью к SMT патогенных бактерий, грибов, микроорганизмов и вызывающих их гибель. Поиск и химический синтез таких соединений в основном проводится в ряду производных стерина и желчных кислот с азотсодержащими группами в боковой цепи при атоме C-17.

Многие синтетические стероиды с азотсодержащими заместителями в кольце D ингибируют активность 17β -гидроксистероид дегидрогеназы и стероид- Δ^5 -редуктазы, влияют на активность андрогенного рецептора, подавляют рост и пролиферацию опухолевых клеток. Для большинства биологически активных соединений этого ряда детальных биохимических и фармакологических исследований ещё не проводилось, однако большое

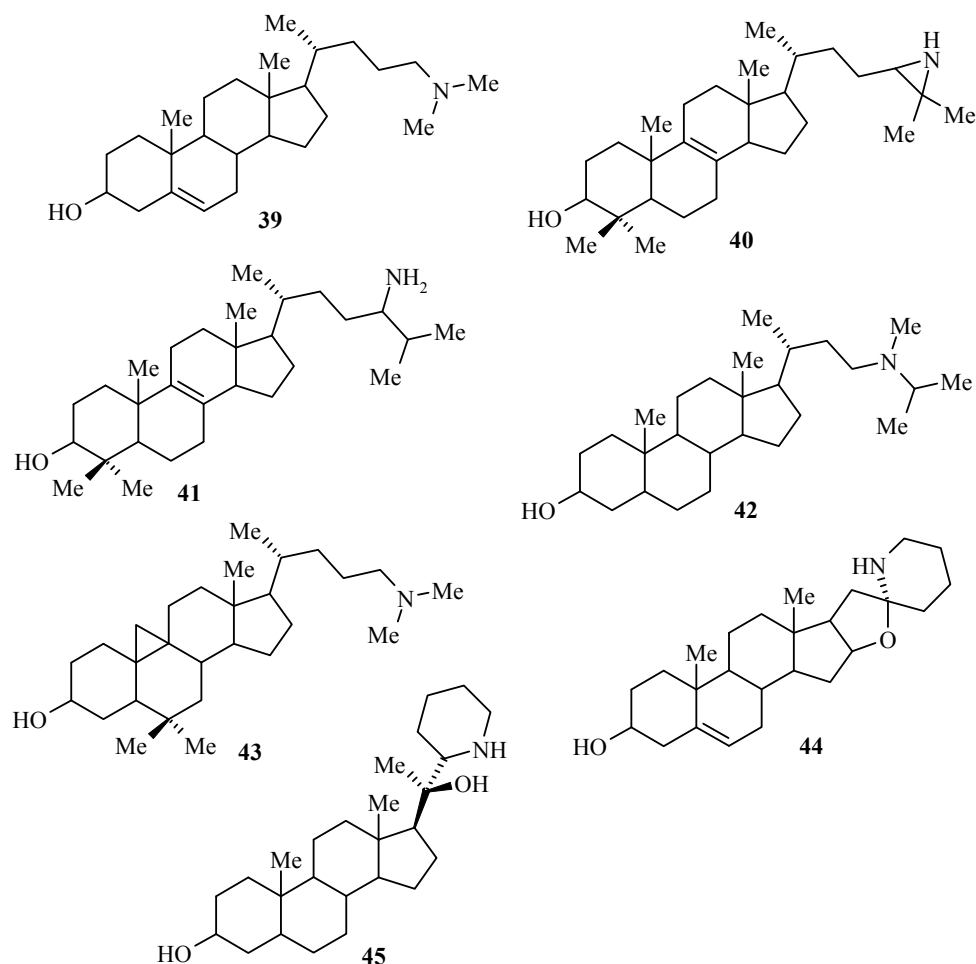


Рис. 8. Некоторые ингибиторы SMT

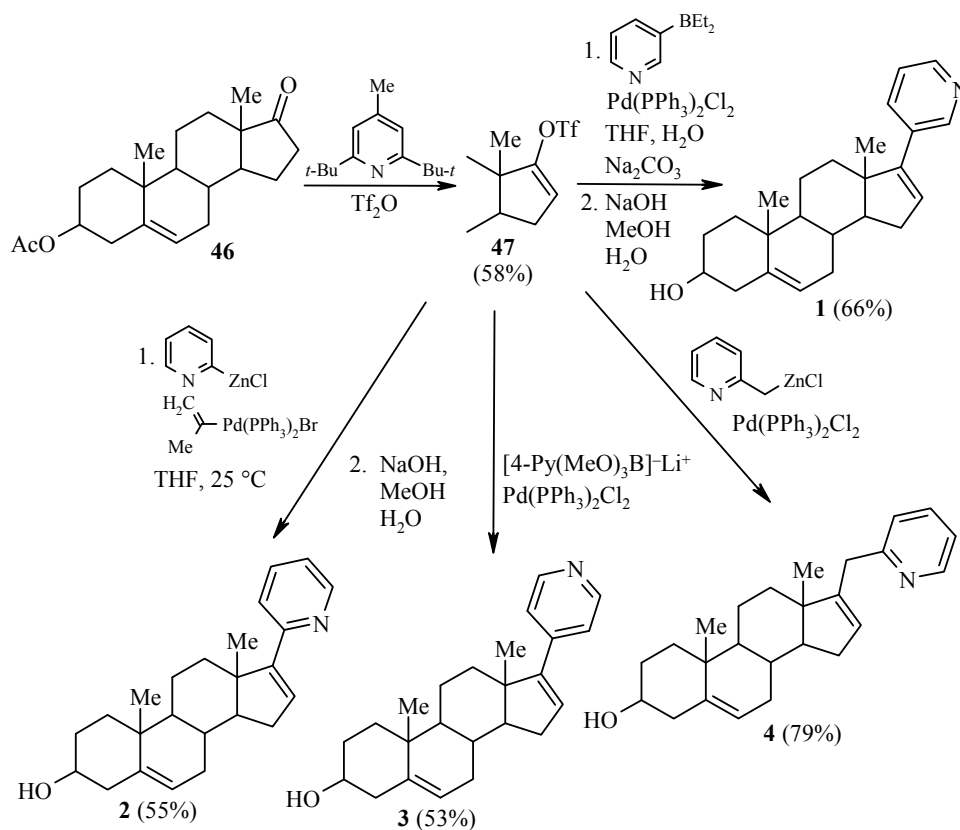
количество недавних публикаций позволяет считать поиск и изучение новых стероидов с азотсодержащими заместителями в кольце D весьма перспективным направлением.

СИНТЕЗ ИЗ 17-КЕТОСТЕРОИДОВ

Большое число стероидных производных с азотсодержащими заместителями в кольце D синтезировано по схемам, включающим превращение 17-кетостероида в активированное производное и последующую реакцию с подходящим нуклеофилом.

Поттер и соавторы [29] по этой схеме провели синтез 17-пиридилзамещённых Δ^{16} -стероидов **1–4**, эффективно ингибирующих CYP17 (схема 1).

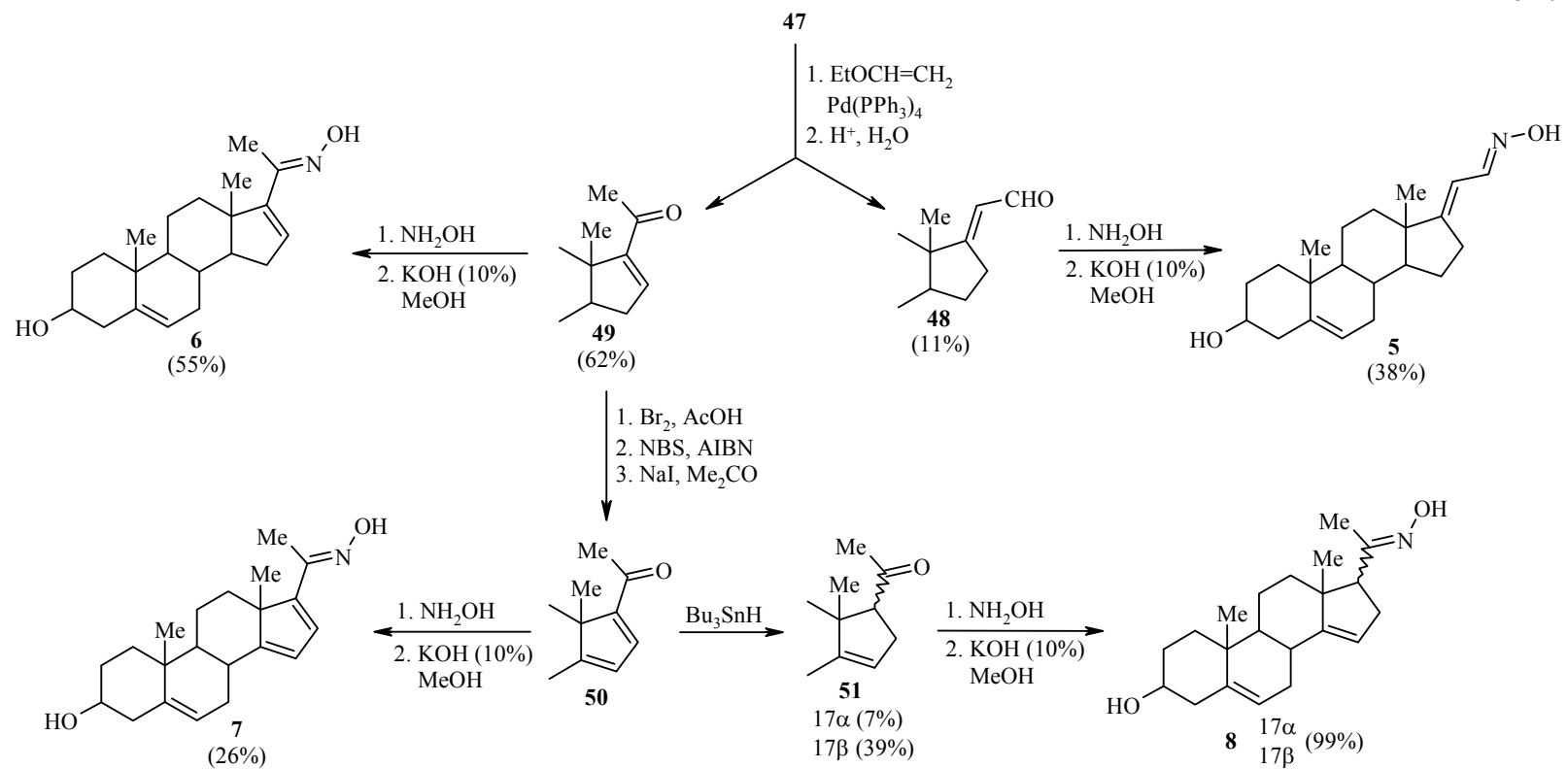
Схема 1



3 β -Ацетоксиандрост-5-ен-20-он (**46**) был превращён в 17-енолтрифлат **47** обработкой ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии 2,6-ди-(*трет*-бутил)-4-метилпиридина, полученное производное **47** вводили в реакцию с пиридилсодержащими нуклеофилами в присутствии палладиевых катализаторов. Целевые соединения получали после удаления ацетильной защиты. Из-за нестабильности 4-пиридилметаллоорганических реагентов в синтезе 17-(4-пиридил)андроста-5,16-диена (**3**) был использован полученный *in situ* триметокси(4-пиридил)боронат лития в присутствии хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) [29].

Хартман и соавторы [30] использовали тот же 17-енолтрифлат **47** для получения серии стероидных оксимов, ингибирующих CYP17 (схема 2).

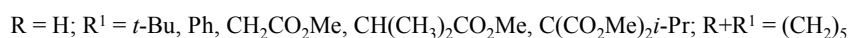
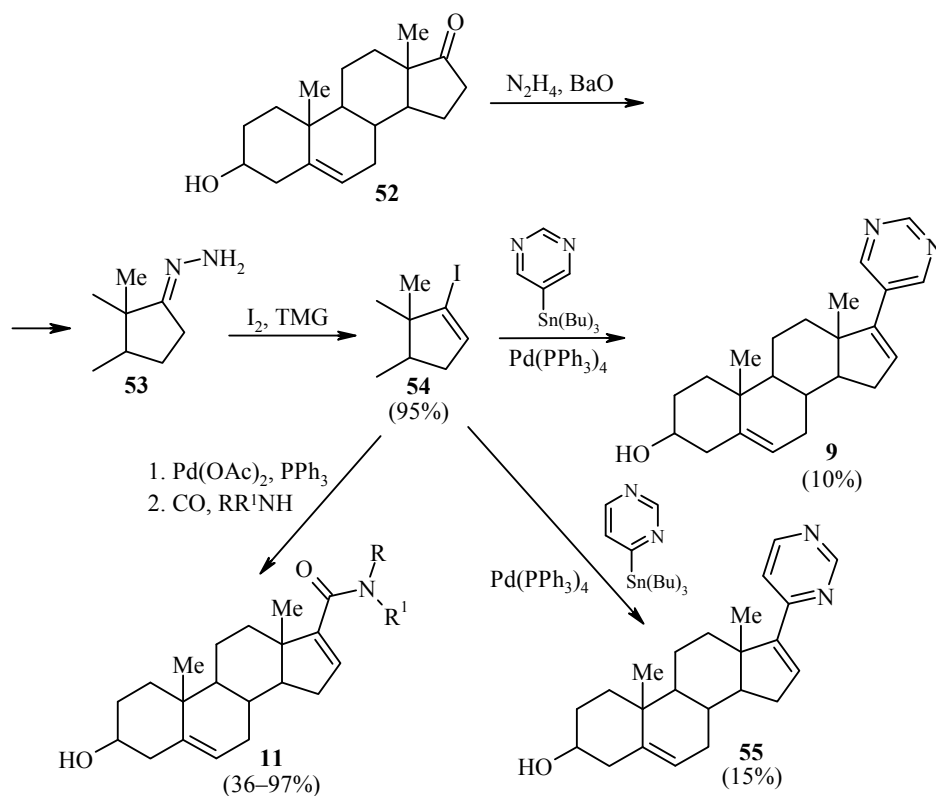
Схема 2



Реакция 17-енолтрифлата **47** с этилвиниловым эфиром в присутствии каталитических количеств тетраакс(трифенилфосфин)палладия с последующим β -элиминированием и кислотным гидролизом привела к смеси непредельного альдегида **48** и непредельного кетона **49**. Обработка этих соединений гидроксиламином дала оксимы **5** и **6** соответственно. Получение 14,16-диен-20-она **50** из 16-ен-20-она **49** проводили по методу [31], включающему последовательно: бромирование связи Δ^5 бромом, аллильное бромирование в положении 15 *N*-бромсукцинимидом (NBS) и исчерпывающее дегидробромирование интермедиата иодидом натрия. Реакция 14,16-диен-20-она **50** с трибутилоловогидридом привела к восстановлению связи Δ^{16} и образованию кетона **51** в виде смеси изомеров. Обработка кетонов **50** и **51** гидроксиламином дала оксимы **7** и **8** соответственно [30].

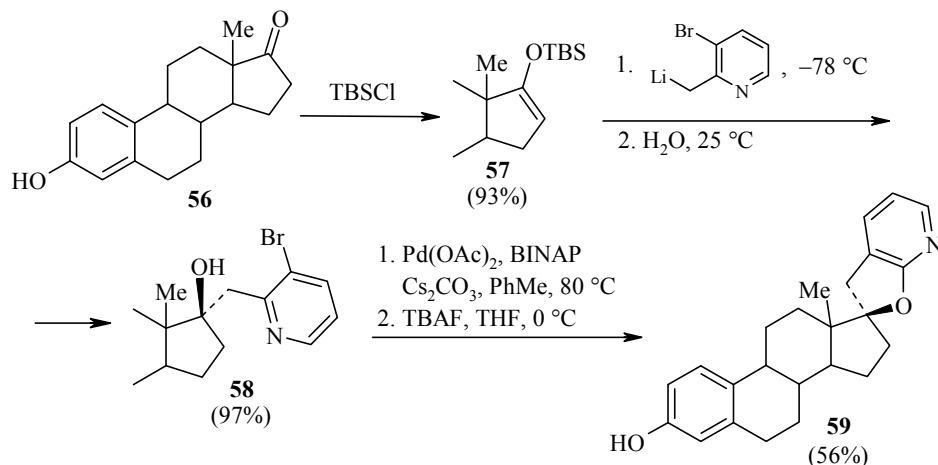
В работах [32, 33] был использован $\Delta^{16,17}$ -иодид **54**. Дегидроэпиандростерон (**52**) превращали в гидразон **53**, который давал целевой иодид **54** под действием иода в присутствии 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG). В синтезе пиримидиновых производных **9** и **55** была использована реакция иодпроизводного **54** с 5- и 4-(трибутилстаннил)пиримидином в присутствии катализатора – тетраакс(трифенилфосфин)палладия, выходы соединений **9** и **55** составили лишь 10 и 15% соответственно [32]. При проведении Pd(II)-катализируемого аминокарбонилирования иодпроизводного **54** с высокими выходами образуются карбоксамидопроизводные **11** [33] (схема 3).

Схема 3



Синтез нового ингибитора Nh-сигналинга **59** из эстрона **56** был проведён по схеме, включающей образование силильного производного енол-эфира **57**, его взаимодействие с литиевым производным 3-бром-2-метилпиридина с образованием 17 α -пиколилпроизводного **58**, циклизация которого в присутствии палладиевого катализатора с последующим удалением защитных групп давала целевое соединение **59** [34] (схема 4) [34].

Схема 4

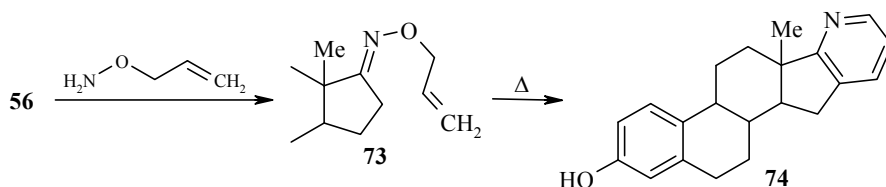


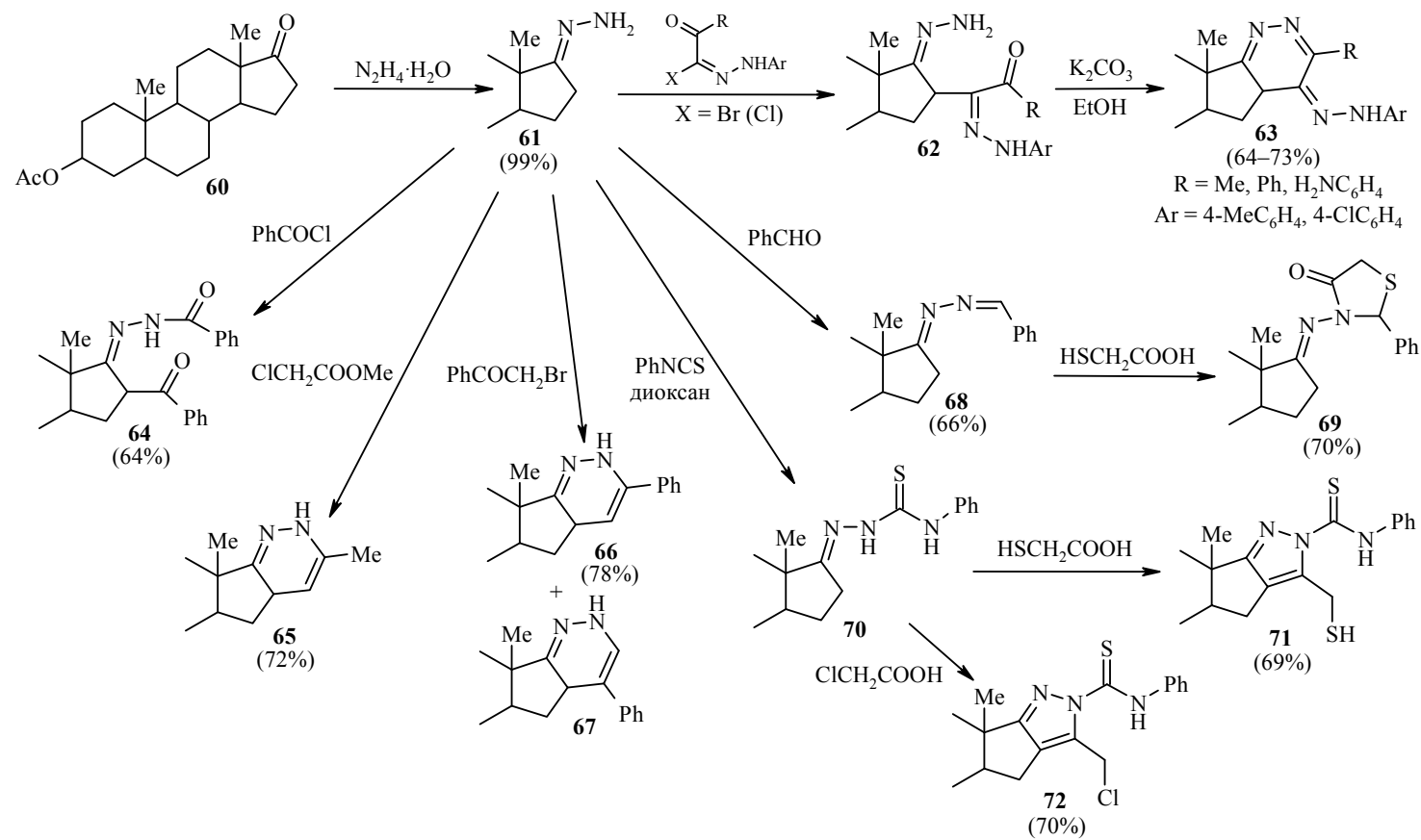
20-Гидразон **61**, полученный из 3 β -ацетоксидигидроэпиандростерона **60** обработкой гидразингидратом, явился исходным соединением для получения многих азастероидных гетероциклов. Так, был осуществлён синтез ряда стероидных производных, в которых пиридазиновый или пиридазоловый цикл конденсирован с кольцом D [35, 36] (схема 5).

Реакция гидразона **61** с ароматическими гидразоноилгалогенидами приводила к 16-замещённому производному **62**, которое в присутствии оснований циклизовалось в пиридазиновое производное **63**. Взаимодействие гидразона **61** с бензоилхлоридом привело к нециклическому бисбензоильному производному **64**, а реакция с хлоруксусным эфиром или бромацетофеноном – к пиридазиновым производным **65** или **66** и **67** соответственно. Конденсация гидразона **61** с бензальдегидом давала азопроизводное **68**, которое при обработке тиогликолевой кислотой циклизовалось в тиазоловое производное **69**. Реакция гидразона **61** с фенилизотиоцианатом завершилась образованием производного **70**, которое в присутствии тиогликолевой кислоты превращалось в пиразольное производное **71**, а в присутствии хлоруксусной кислоты – в пиразольное производное **72** [36].

Эстрон **56** был превращён в оксиминопроизводное **73** взаимодействием с *O*-аллилгидроксиламином, который при нагревании циклизуется в пиридин-содержащий стероид **74** [37] (схема 6).

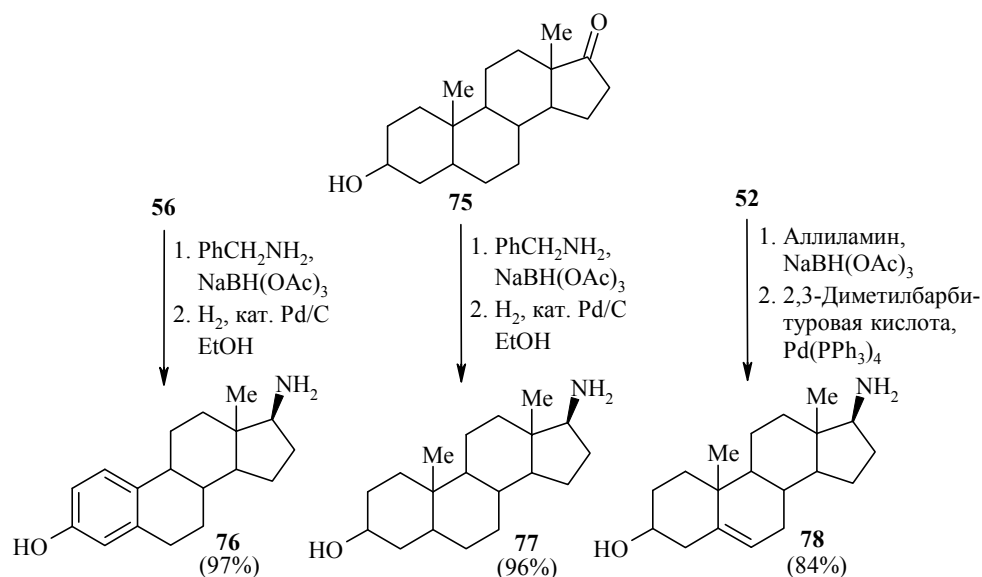
Схема 6





Недавно был разработан эффективный метод получения 17 β -аминостероидов **76** и **77** восстановительным аминированием эстрона **56** и эпиандростерона **75** с использованием бензиламина и триацетоксиборгидрида с последующим дебензилированием каталитическим гидрированием [38]. Попытка проведения той же реакции на дегидроэпиандростероне **52** сопровождалась частичным восстановлением связи Δ^5 . Для получения 17 β -амино-3 β -гидроксиандрост-5-ена (**78**) дегидроэпиандростерон **52** обрабатывали аллиламином и триацетоксиборгидридом, а аллильную группу удаляли диметилбарбитуровой кислотой в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия (схема 7).

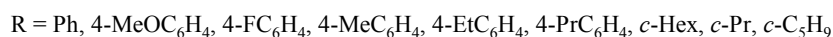
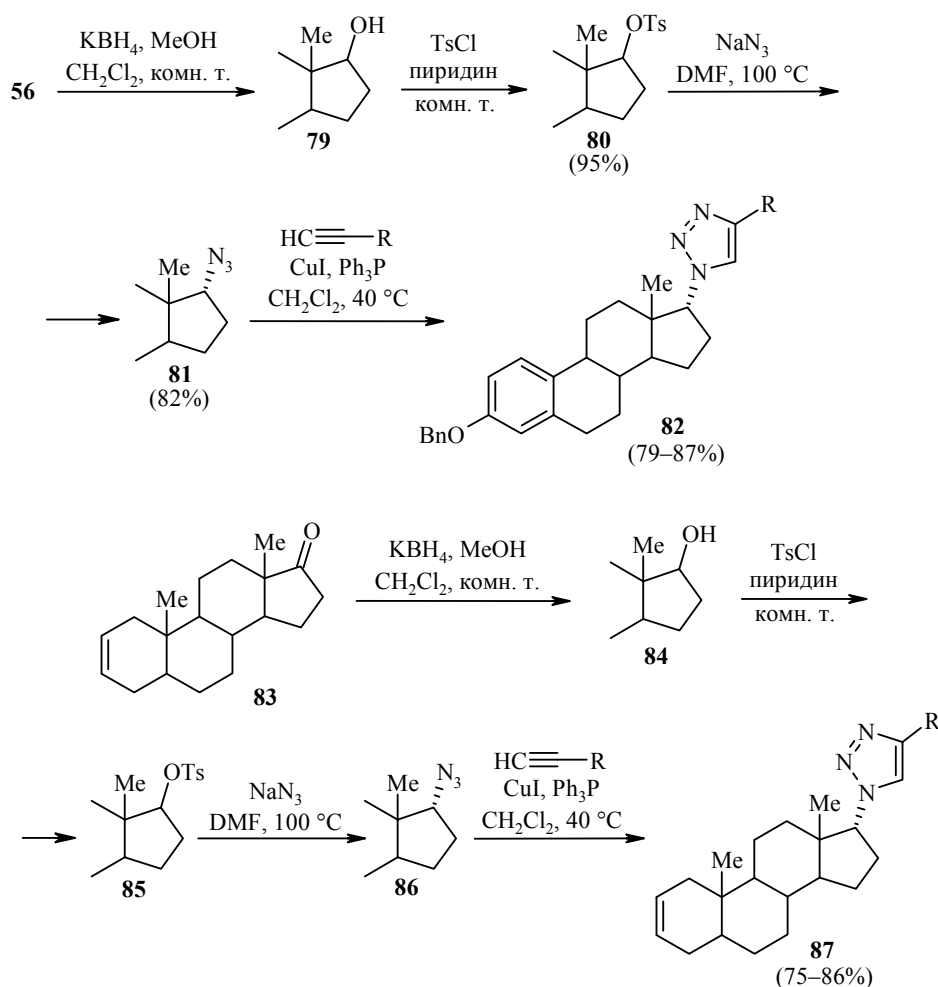
Схема 7



Известен общий метод синтеза 1,4-дизамещённых триазоловых производных эстрона **82** и андростена **87** [39]. 17-Кетостероиды **56** и **83** восстанавливали до 17 β -гидроксипроизводных **79** и **84**, которые тозилировали и превращали в 17 α -азиды **81** и **86**. Реакция последних с замещёнными алкинами в присутствии CuI и трифенилфосфина приводила к целевым триазолам **82** и **87** с высокими выходами (схема 8).

Прогресс в синтезе 17-азолсодержащих ингибиторов CYP17 был достигнут авторами работы [40]. Обработка 3 β -ацетоксиэпиандростерона **46** POCl₃ в условиях реакции Вильсмейера приводила к 3 β -ацетокси-17-хлор-16-формиландроста-5,16-диену (**88**) – важному интермедиату в синтезе 17-азолсодержащих стероидов. Наличие группы 16-CHO способствовало возможности прямого замещения хлора в положении 17 на азотистый гетероцикл. Также было описано взаимодействие соединения **88** с азотистыми гетероциклами, приводящее к ингибиторам CYP17 **12–16** [40].

Реакция соединения **88** с натриевыми производными 1,2,4-триазола и имидазола приводила с высокими выходами к 1'-замещённому триазолу **89** и имидазолу **90**. Триазол **89** под действием катализатора Rh(dppp)₂⁺Cl⁻, полученного *in situ* из карбонилхорида бис(трифенилфосфин)родия(I) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, отщеплял 16-карбонильную группу, давая соединение **12**. Реакция соединения **88** с тетразолом в присутствии Li₂CO₃

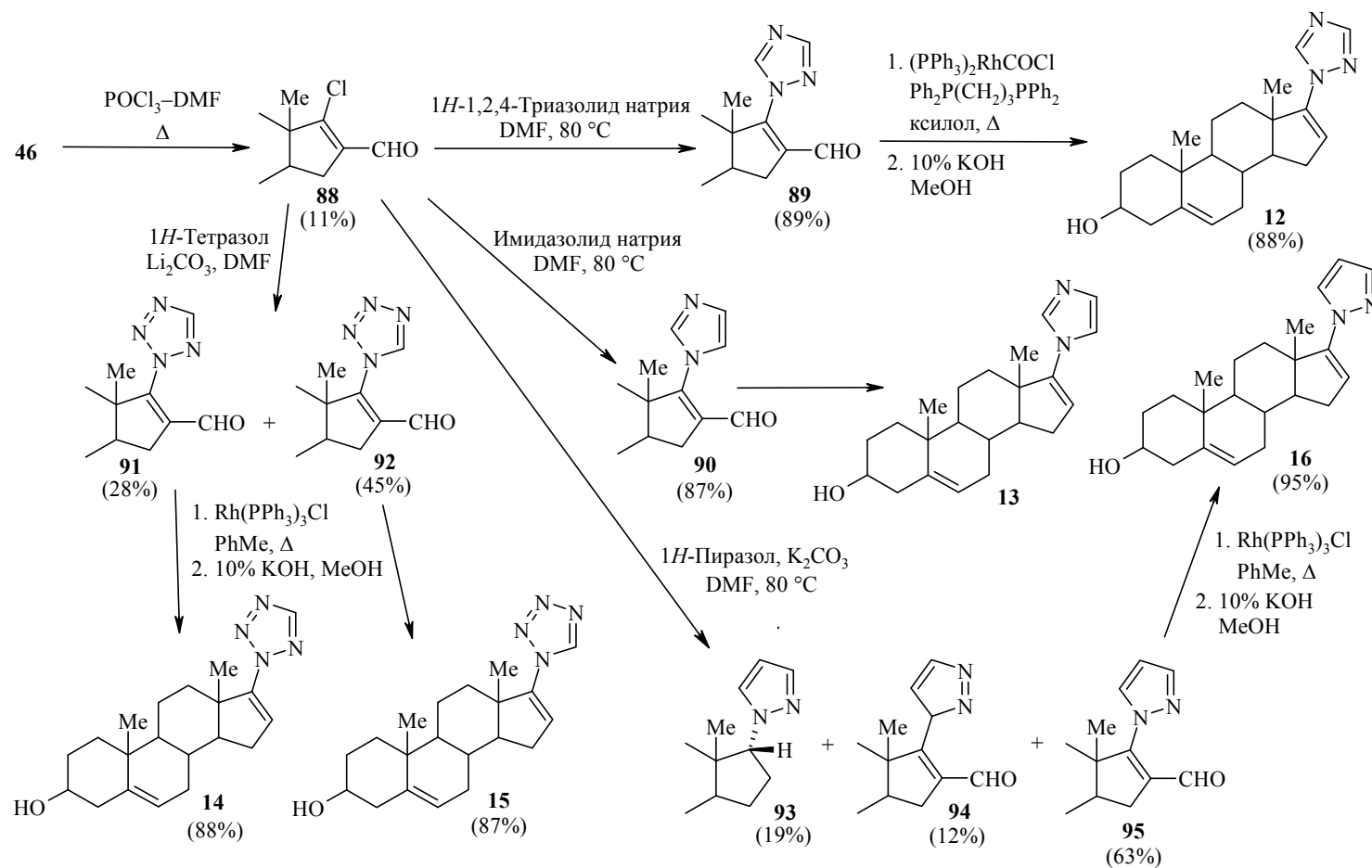


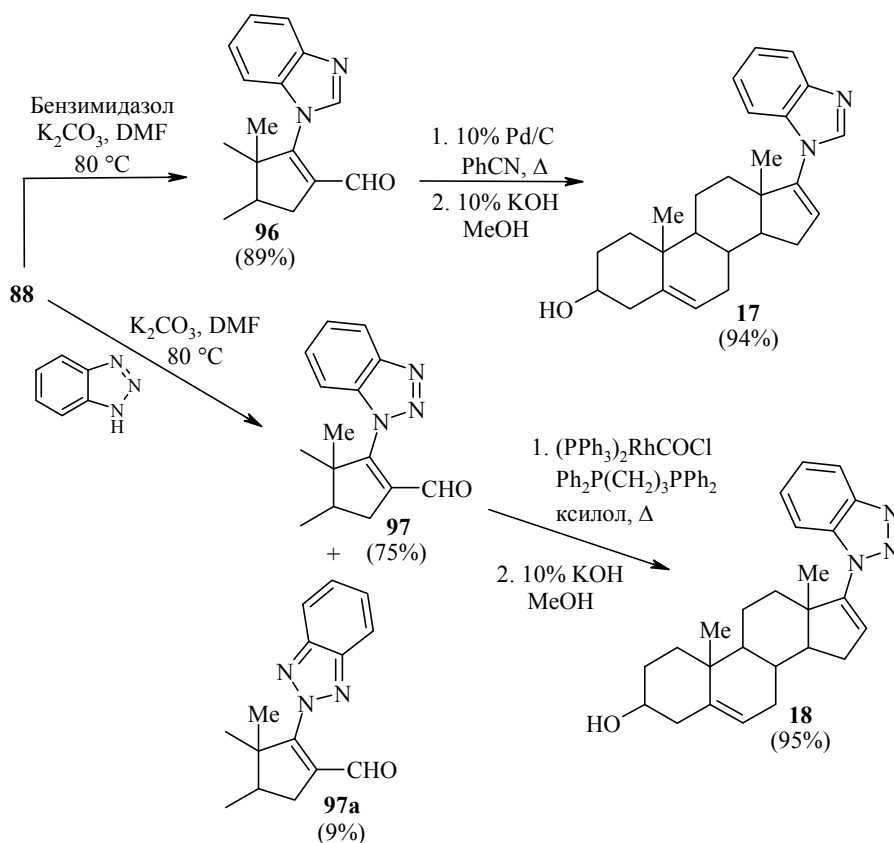
приводила к смеси изомеров **91** и **92** (выходы 28 и 45% соответственно), которые после деформилирования хлоридом трис(трифенилфосфин)родия в кипящем толуоле давали соединения **14** и **15** соответственно. Реакция соединения **88** с пиразолом в присутствии K₂CO₃ приводила к сложной смеси веществ, в которой были идентифицированы пиразолы **93**, **94** и **95**. Деформилирование соединения **95** хлоридом трис(трифенилфосфин)родия в кипящем толуоле приводило к пиразолу **16** (схема 9) [40].

3β-Ацетокси-17-хлор-16-формиландроста-5,16-диен (**88**) был использован в синтезе стероидных производных, содержащих остатки бензимидазола **17** и бензотриазола **18** (схема 10) [32].

Соединение **88** реагировало с бензимидазолом при нагревании в присутствии оснований, давая с количественным выходом производное **96**, деформилирование которого 10% Pd/C привело к целевому соединению **17**. Аналогичное взаимодействие соединения **88** с бензотриазолом привело к основному веществу **97** и незначительному количеству изомера **97a**; при деформилировании соединения **97** образовался бензотриазол **18** [32].

Схема 9





Хартман и соавторы [30] в синтезе ингибиторов CYP17 – оксимов **103** и **104** конденсировали тетрагидропиранильное производное андростенона **98** с натриевой солью цианоэтилфосфоната, что привело к непредельному нитрилу **99**, который гидрировали магнием в метаноле в предельный нитрил **100**, а затем превращали в альдегид **101** под действием диизобутилалюминийгидрида (DIBAL). Кетон **102** получали взаимодействием альдегида **101** с иодистым метилом в условиях реакции Гриньяра с последующим окислением. Оксимы **103** и **104** были получены последовательной обработкой альдегида **101** и кетона **102** гидроксиламином и тозилатом пиридиния (PPTS) (схема 11).

Реакция 3β-ацетокси-5α-андростан-17-она (**60**) с бензоилацетонитрилом давала продукт конденсации Кнёвенагеля – 3β-ацетокси-17-(2-бензоилциано-метилен)андростан (**105**), реакция которого с гидразином или фенилгидразином приводила к 17-(5-аминопиразол-4-илидено)андростанам **106**, а реакция с мочевиной, тиомочевиной и гидрохлоридом гуанидина – к соответствующим 17-(6-аминопиримидин-5-илидено)андростанам **107** [41] (схема 12).

Сербскими химиками был разработан синтез 17-пиколил- и 17-пиколин-иденсодержащих ингибиторов ароматазы **110–115** [42–44]. Реакция дегидроэпиандростерона **52** с α-пиколиллитием в ТГФ приводила к 17α-пиколилсодержащему стероиду **108**, дегидратация которого кипящим уксусным ангидридом давала пиколиниденовое производное **109**. Окисление соединений **108** и **109** по Опенауэру приводило к 4-ен-3-онам **110** и **111**

Схема 11

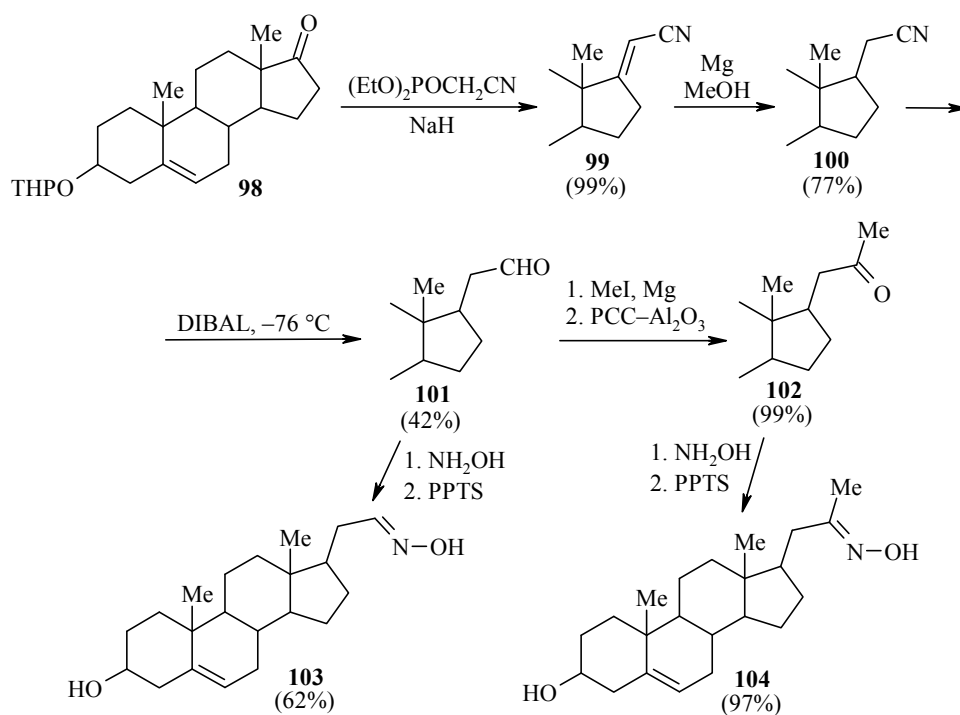
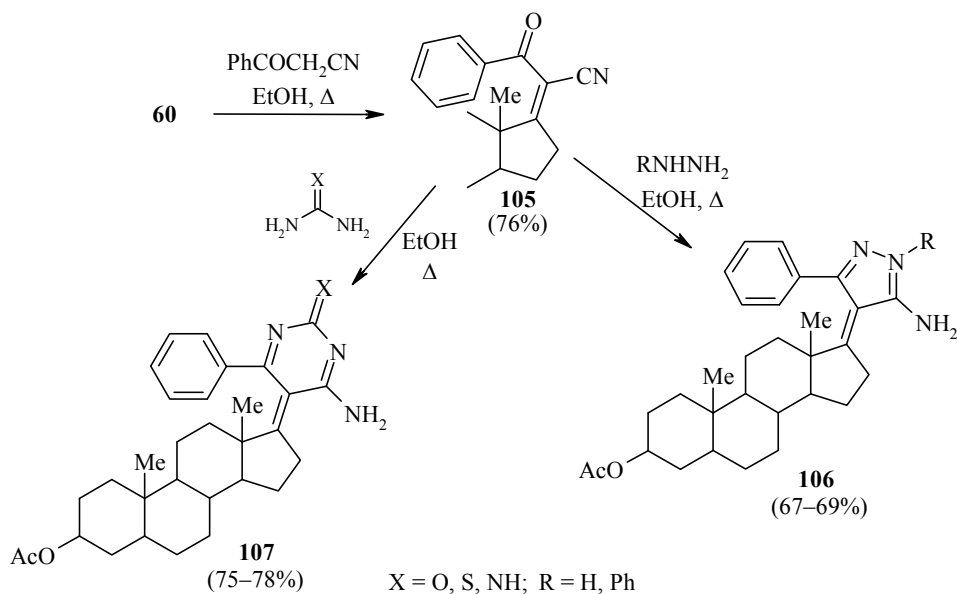
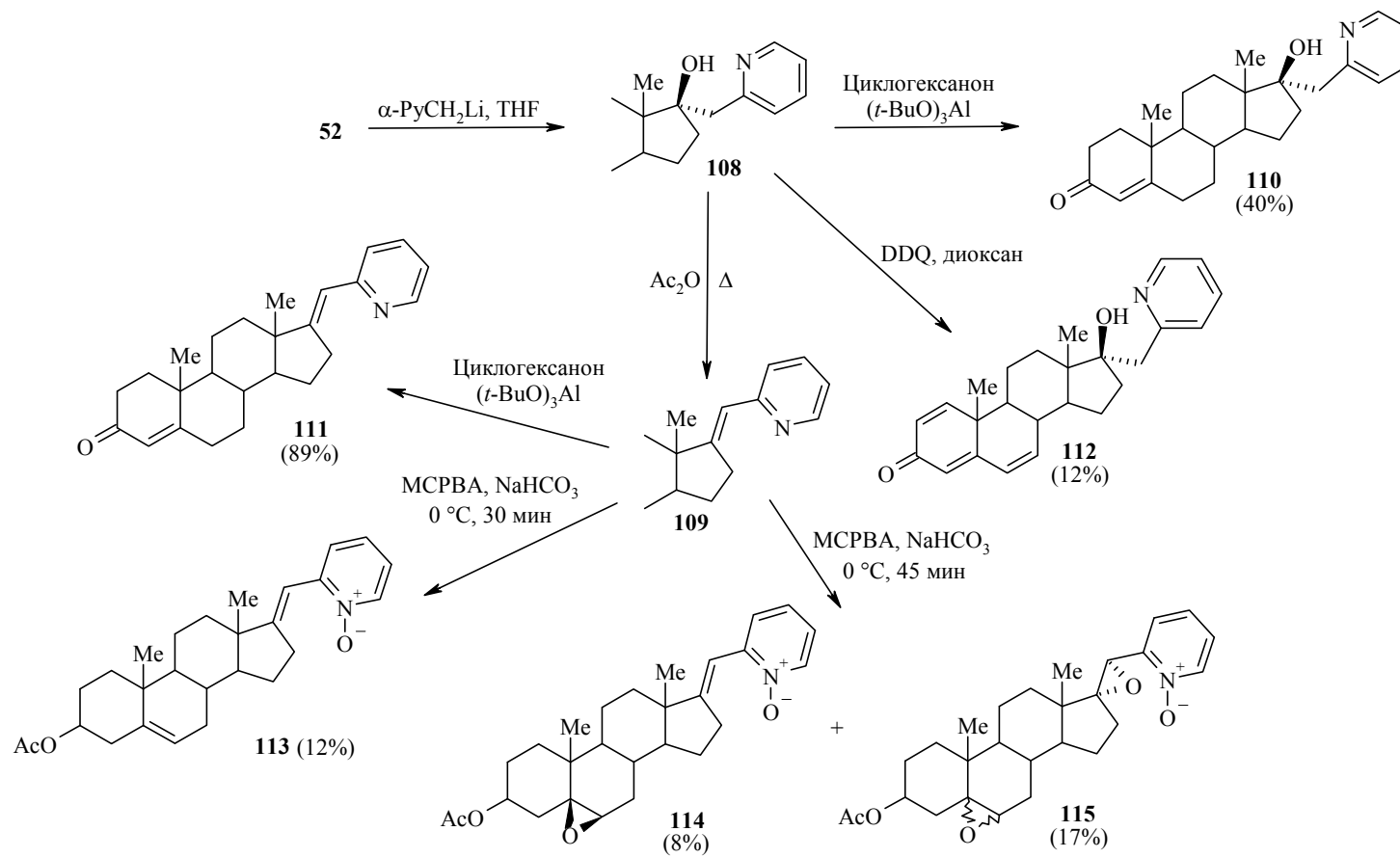


Схема 12

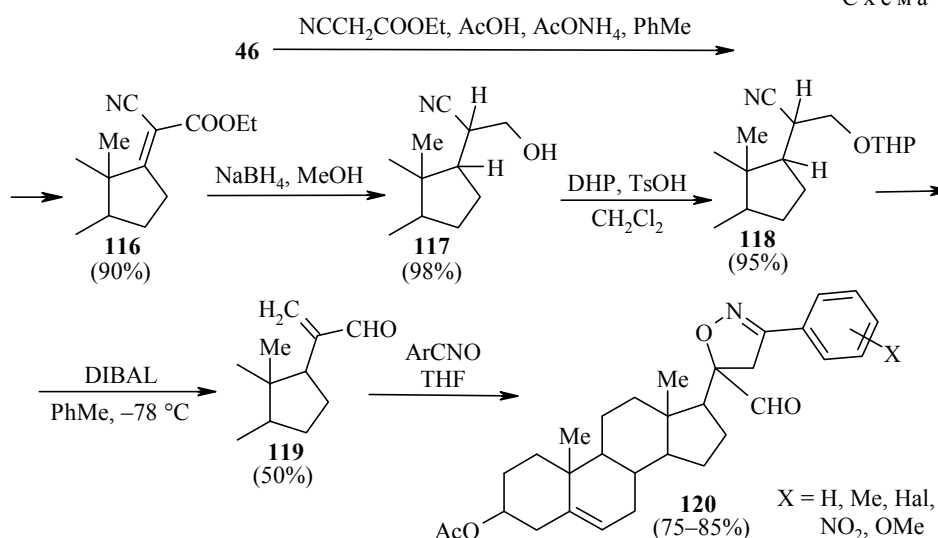


соответственно, обработка соединения **108** 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохиноном (DDQ) давала 1,4,6-триен-3-он **112**; обработка 3 β -ацетокси-17-пиколониденпрегн-5-ена **109** *m*-хлорнадбензойной кислотой (MCPBA) в зависимости от условий реакции приводила к соединениям **113**, **114** и **115** (схема 13).



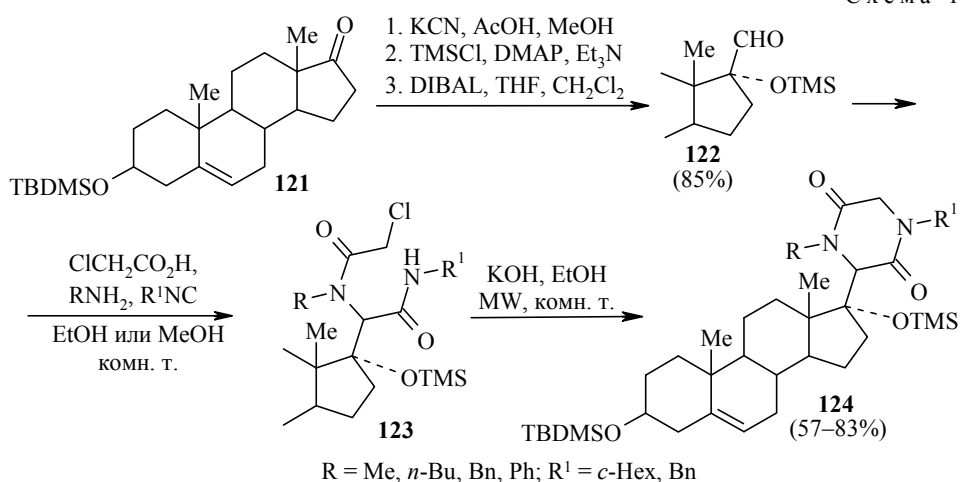
Бандай и соавторы [45] разработали общую схему синтеза изоксазолиновых производных 17-оксоандростана **120**. Схема включала конденсацию кетона **46** с циануксусным эфиром, восстановление полученного аддукта **116** NaBH_4 в метаноле, защиту гидроксильной группы тетрагидропираниловым эфиром, восстановление соединения **118** диизобутилалюминийгидридом (DIBAL) с получением неопределённого альдегида **119** и реакцию последнего с ароматическими нитрилоксидами (получающимися *in situ* из соответствующих хлороксимов и оснований). Последняя реакция проходит как диполярное циклоприсоединение к активированному олефину и характеризуется высокой региоселективностью; выход изоксазолиновых производных **120** составил 75–85% (схема 14).

Схема 14



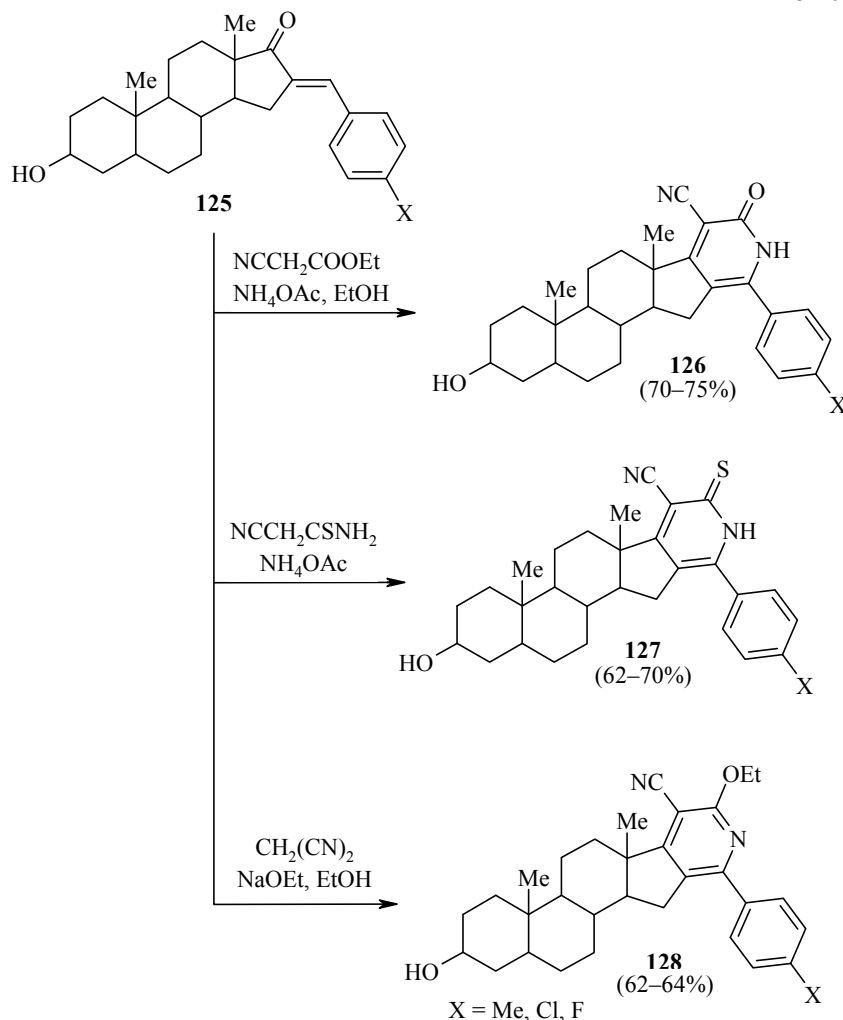
Недавно был разработан новый метод синтеза *N,N*-дизамещённых 2,5-дикетопиперазинов **124** [46]. *трет*-Бутилдиметилсилильное производное дегидроандростерона (**121**) превращали в альдегид **122** по методу [47] и вводили его в 4-компонентную реакцию Уги с аминами, хлоруксусной кислотой и изонитрилами с последующей обработкой аддукта **123** щёлочью при микроволновом облучении, что и дало дикетопиперазины **124** (схема 15).

Схема 15



16-Арилметиленовые производные дигидроэпиандростерона **125**, вступая в реакцию с циануксусным эфиром, циантиоацетамидом или динитрилом малоновой кислоты давали пиридоновые, пиридинтионовые или пиридиновые производные **126–128**, обладающие противовоспалительной активностью [48, 49] (схема 16).

Схема 16



В синтезе новых потенциальных блокаторов нервного импульса (соединений **131** и **132**) были использованы 3 β -гидрокси-16-(2- и 3-пиридилметилен)-17-оксо-5-андрост-3-ены **129** и **130**, полученные конденсацией дегидроэпиандростерона **52** с 2- и 3-пиридинкарбальдегидами [50] (схема 17).

Фишер и соавторы [37] получили серию *N*-замещённых пиразолов, эффективно ингибирующих активность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. 3-Замещённый эстрон **133** в присутствии *tert*-бутилата калия реагировал со сложными эфирами с образованием 16-метиленовых производных **134**. Обработка последних гидразином давала пиразолсодержащие стероиды **135**. Алкилирование соединений **135** иодистым метилом в присутствии гидрида натрия или акрилонитрилом в присутствии *tert*-бутилата калия с последующим удалением защитных групп приводило к *N*-замещённым пиразолам **136** и **137** (схема 18).

Схема 17

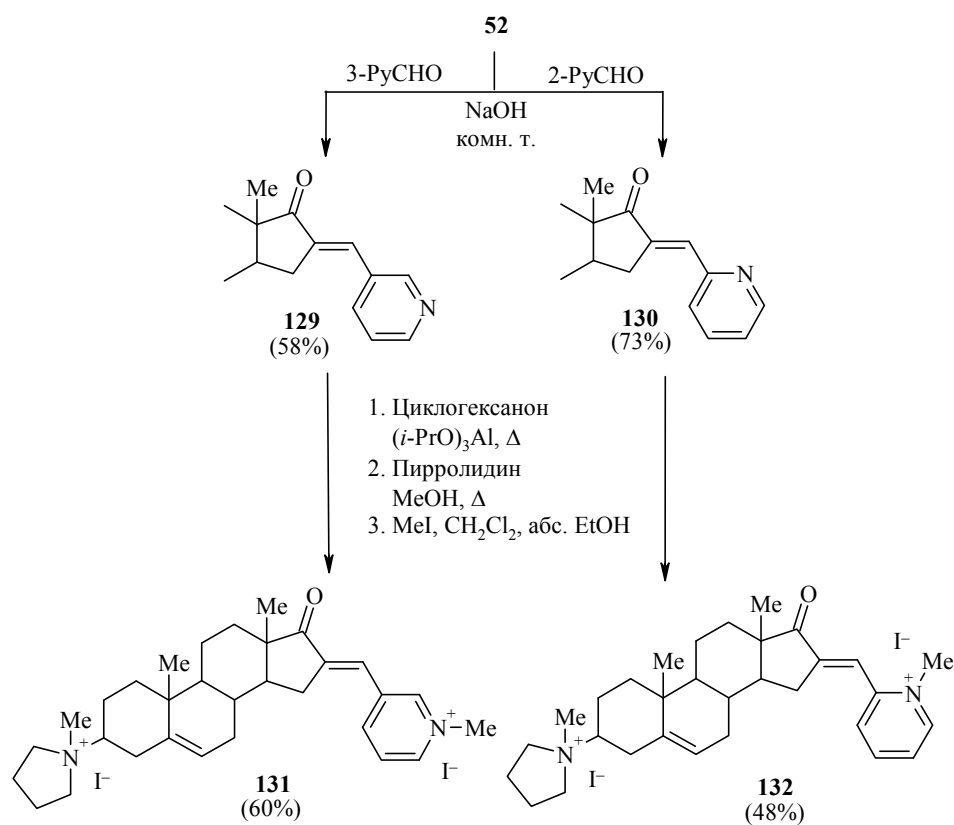
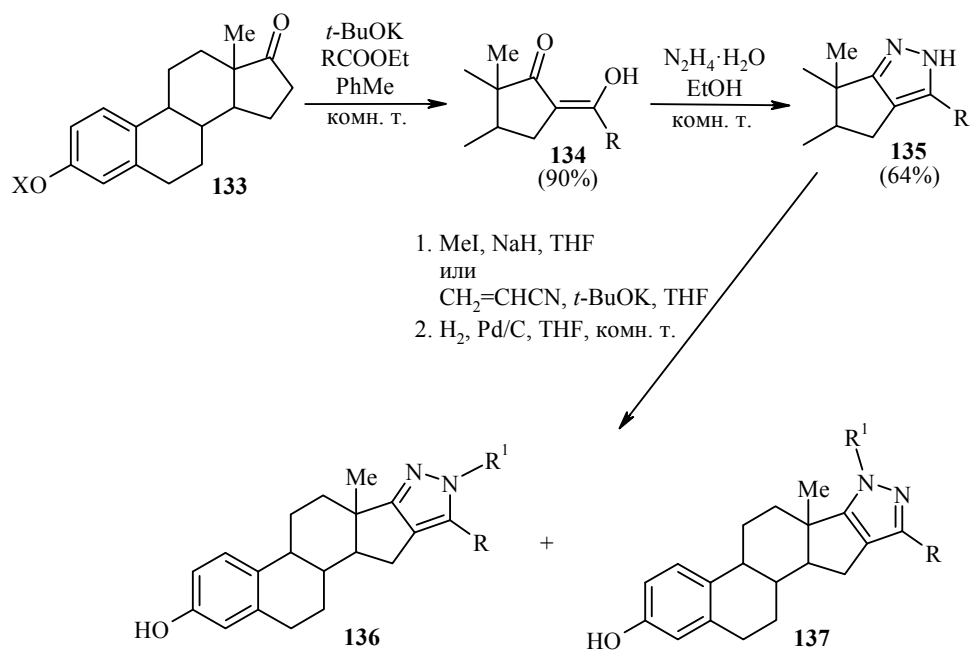
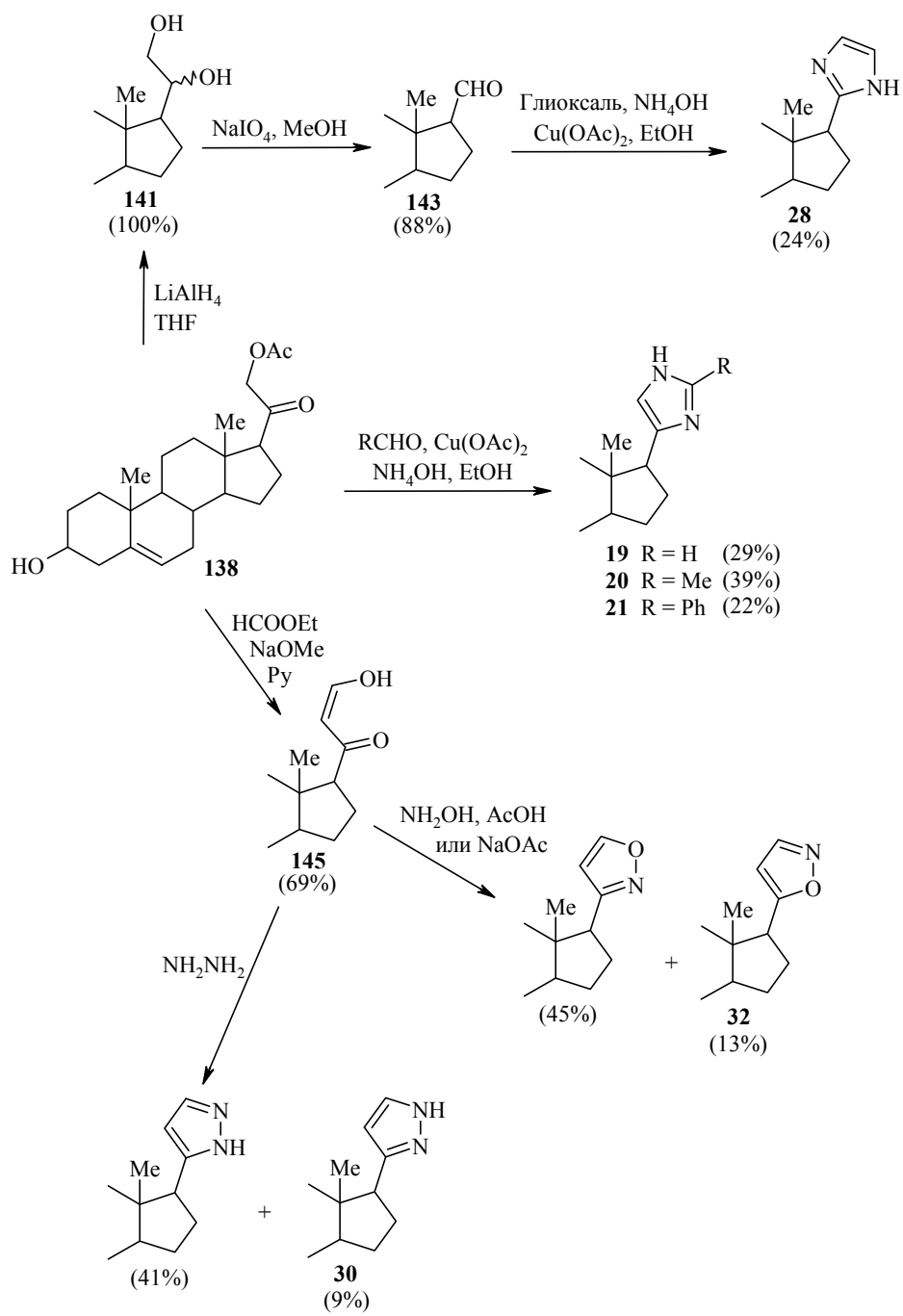
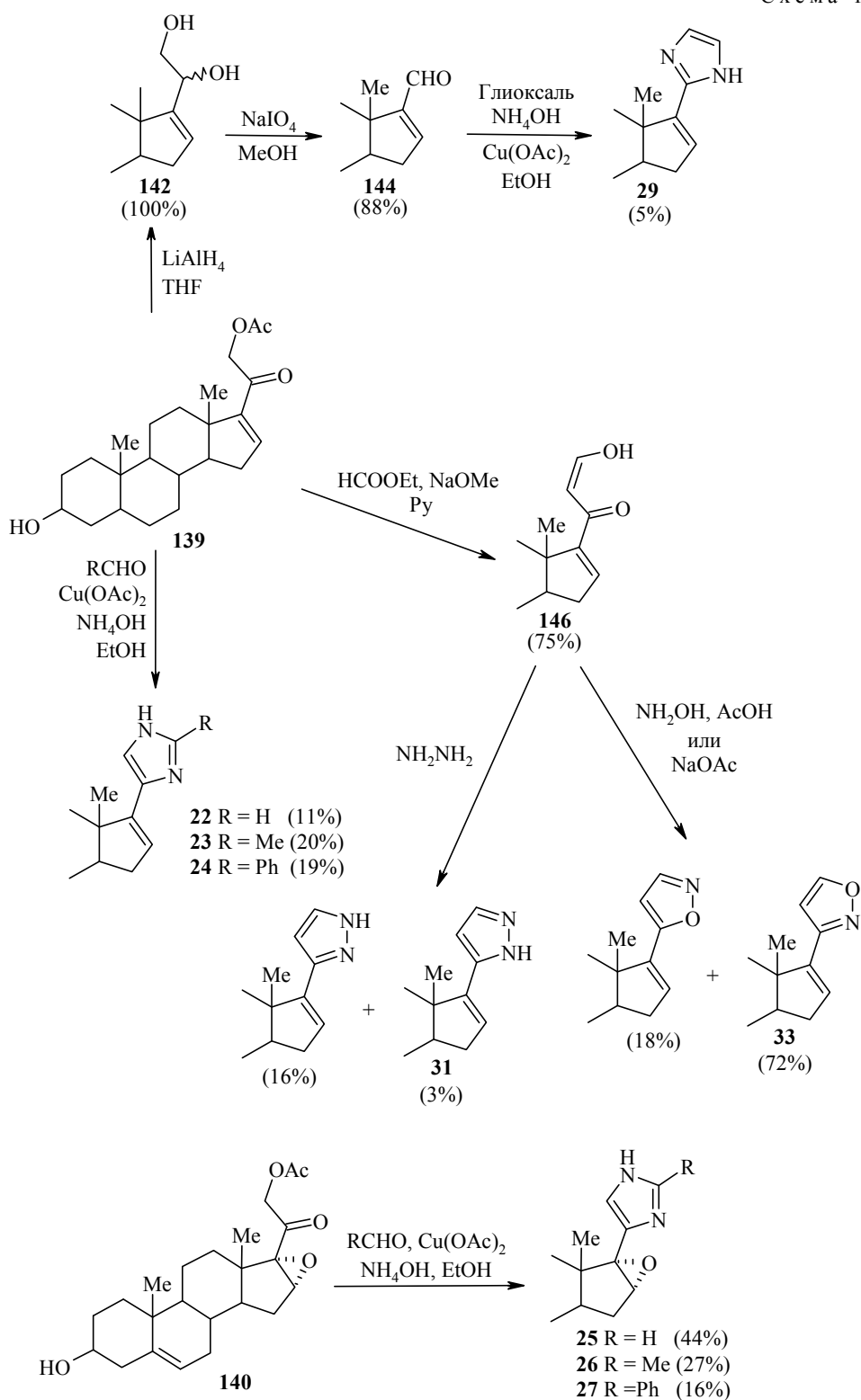


Схема 18



X = H, Bz, TBS; R = H, Me, CF₃, COOEt, CONHR, 3-Py; R¹ = H, Me, CH₂CH₂CN





Синтез из 20-кетостероидов

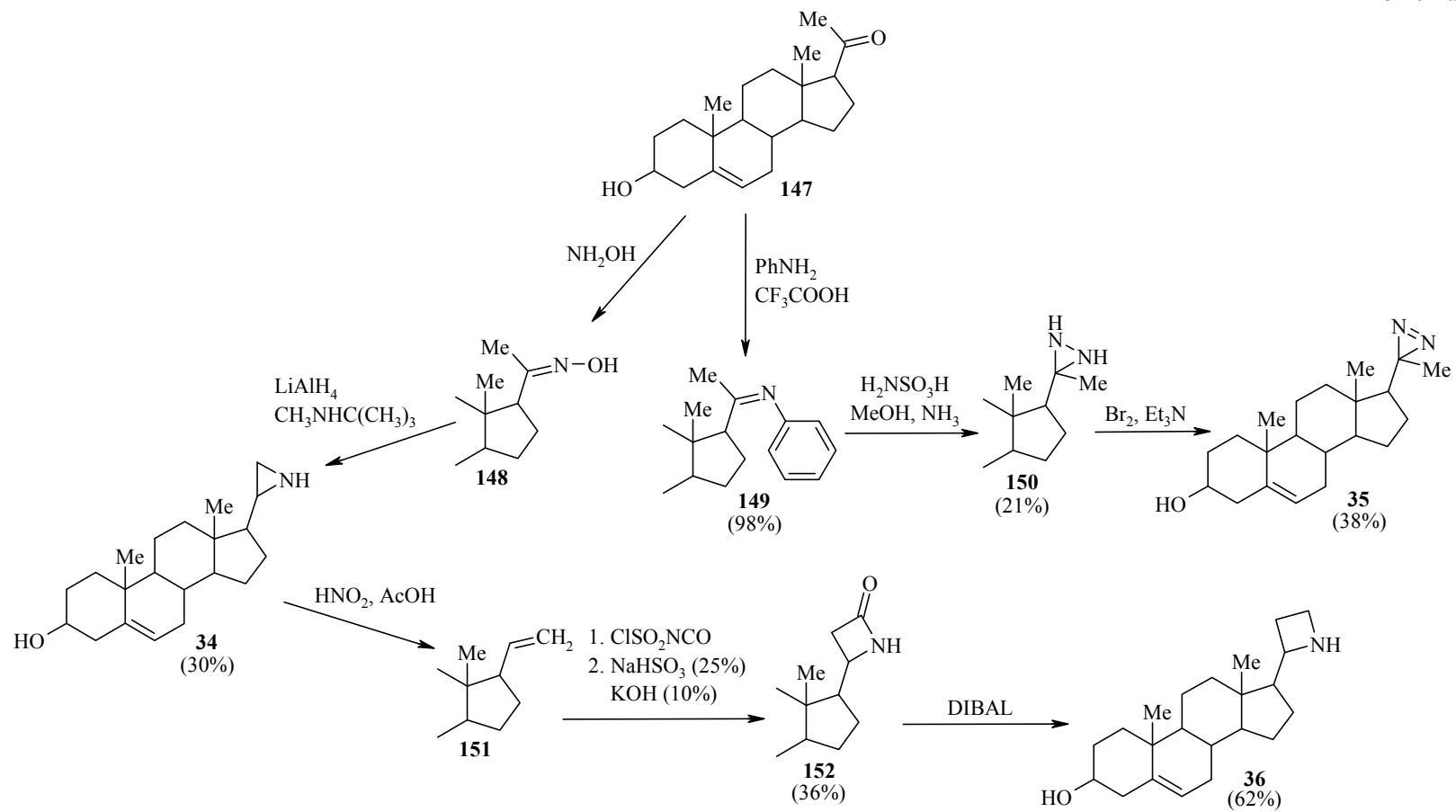
Схема получения 17-имидазол-, 17-пиразолил- и 17-изоксазол-стероидов **19–33**, ингибирующих CYP17, была разработана при использовании в качестве исходных соединений 21-ацетокси-20-кетостероидов **138**, **139** и **140** [51].

Построение имидазольного цикла в соединениях **19–27** проводили обработкой ацетоксикетонов **138–140** аммиаком и альдегидами (формальдегидом, ацетальдегидом, бензальдегидом). Выходы соединений **19–27** составили около 30%. Для получения имидазолов **28–31** ацетоксикетоны **138** и **139** восстанавливали LiAlH₄ в диолы **141** и **142**, которые превращали в 20-альдегиды **143** и **144** периодатным окислением. Конденсация альдегидов **143** и **144** с глиоксалем и аммиаком давала имидазолы **28** и **29**. Реакция ацетоксикетонов **138** и **139** с этилформиатом приводила к кетоенолам **145** и **146**, которые в присутствии гидразина давали пиразольные производные **30** и **31**, а в присутствии гидроксиламина – изоксазольные производные **32** и **33** (схема 19) [51].

Хартман и соавторы [52] проводили поиск новых ингибиторов CYP17 среди стероидов, модифицированных в кольце D трёх- и четырёхчленными гетероциклами, в том числе азиридиновыми, диазиридиновыми и азетидиновыми. Реакция прегненолоноксима **148** (полученного из прегненолона **147**) с LiAlH₄ и метилтретбутиламином приводила к образованию азиридина **34**. Попытка получения диазиридинового цикла из оксима **148** была неудачной, для получения диазиридина **35** сначала прегненолон **147** превращали в основание Шиффа с анилином (соединение **149**), которое затем обрабатывали сульфаминовой кислотой и аммиаком для получения соединения **150**, обработка которого бромом в присутствии триэтиламина приводила к 17β-диазиринил-20-метиландрост-5-ен-3β-олу (**35**) (схема 20).

Для построения четырёхчленного цикла азиридинового производного **34** (смесь изомеров) дезаминировали нитритом натрия в кислоте, полученный прегна-5,20-диен **151** сначала обрабатывали хлорсульфонилоцианатом, а затем бисульфитом натрия в щелочной среде, что привело к лактаму **152**, образующему азетидин **36** при восстановлении диизобутилалюминийгидридом [52].

Эlegantный синтез изомерных (17*R*)- и (17*S*)-17β-оксазол- и 17β-дигидрооксазинсодержащих стероидов **164**, **165** и **166**, основанный на конденсации стероидных α,β- и α,γ-гидроксиазидов, описан в работах [53–57]. Ключевые гидроксиазиды **157**, **160** и **163** получены из ацетата прегненолона **153**. Окисление группы 21-CH₃ проводили тетраацетатом свинца в присутствии эфирата трёхфтористого бора; восстановление кетогруппы в соединении **154** боргидридом калия проходило стереоселективно с преобладанием (20*R*)-изомера. После избирательного удаления защитной группы 21-As полученный (20*R*)-20,21-диол **155** превращали в соответствующий галогенгидрин **156** реакцией с трифенилфосфином и CCl₄ или CBr₄. Галогенгидрин **156** был превращён в гидроксиазид **157** реакцией с NaN₃. Избирательное замещение первичной гидроксильной группы (20*R*)-20,22-диола **158** [54] на остаток азиды (через бромид **159**) привело к (20*R*)-20-гидрокси-22-азиду **160**, а избирательное ацетилирование первичной гидроксильной группы соединения **158**,

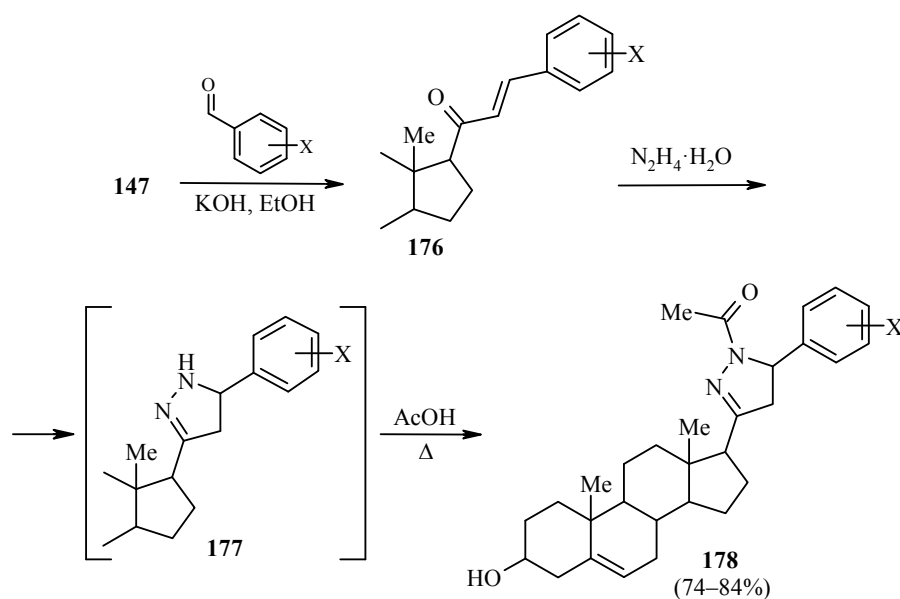


введение 20-азидогруппы по реакции Мицунобу, протекающее с обращением конфигурации, и удаление ацетильных групп даёт (20*S*)-20-азидо-22-гидрокси-производное **163**. При конденсации α,β -гидроксиазида **157** с ароматическими альдегидами и удалении 3-ацетильной защиты образовались производные андрост-5-ена, содержащие 17 β -оксазолиновые фрагменты **164**, а аналогичные реакции α,γ -гидроксиазидов **160** и **163** – производные андрост-5-ена, содержащие 17 β -дигидрооксазиновые фрагменты **165** и **166** (схема 21) [57].

Синтез новых азотсодержащих ингибиторов SMT – потенциальных анти-паразитарных препаратов **173–175** [58] включал взаимодействие TBSO-прегнанола **167** с 2-бромпиридином или 3-бромпиридином в присутствии бутиллития (получение соединений **168** и **170**), каталитическое гидрирование пиридинового цикла (получение соединений **169** и **171**) и получение *N*-ацильного производного **172** при помощи конденсирующих агентов диизопропилкарбодиимида и 1-гидроксибензотриазола с последующим удалением защитных групп (схема 22).

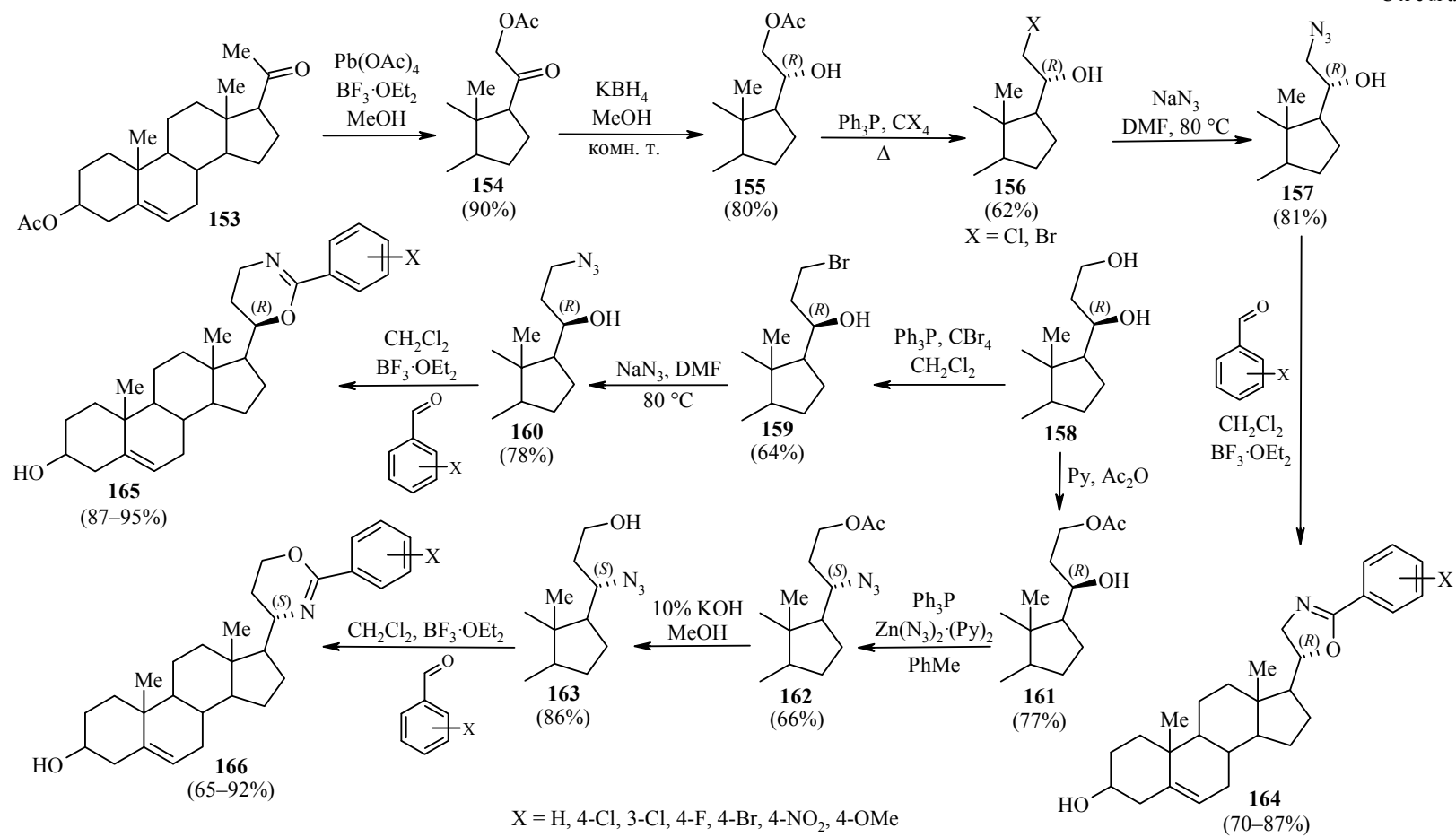
Конденсация ароматических альдегидов с прегненолоном **147** в присутствии сильных оснований приводит к образованию бензилиденовых производных **176**, которые в присутствии гидразингидрата образуют неустойчивые пиразолины **177**. При обработке последних уксусной кислотой образуются *N*-ацетилпиразолины **178** (схема 23) [59].

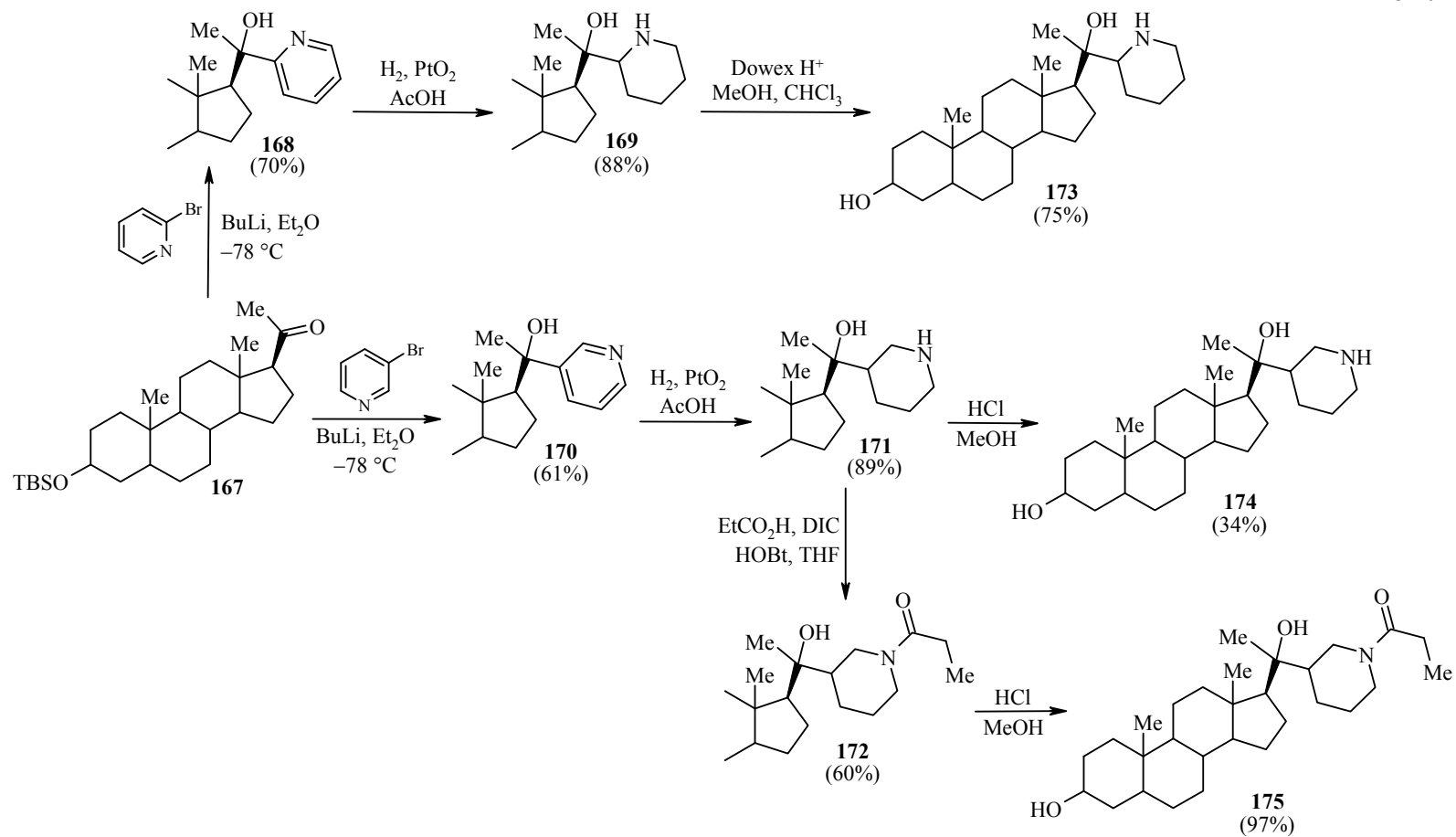
Схема 23

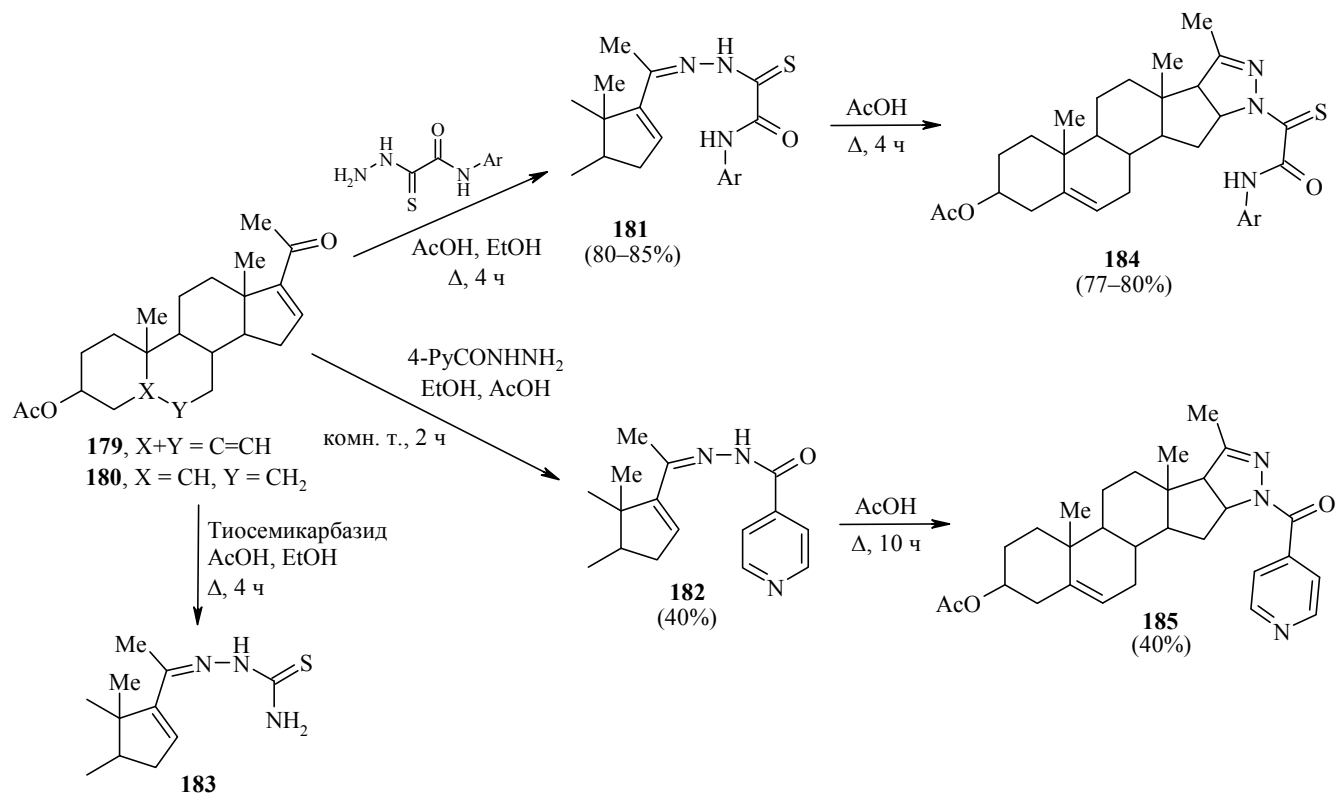


Реакция 3 β -ацетоксипрегна-5,16-диен-20-она (**179**) или 3 β -ацетоксипрегн-16-ен-20-она (**180**) с замещёнными гидразидами (монотиангидразидами оксамидов, гидразидом изоникотиновой кислоты или тиосемикарбазидом) приводила к соответствующим 20-гидразонам **181**, **182**, **183** с высокими выходами. Гидразоны **181** и **182** при нагревании с уксусной кислотой циклизовались с образованием пиразолинового цикла (соединения **184** и **185**) (схема 24) [60, 61].

Схема 21

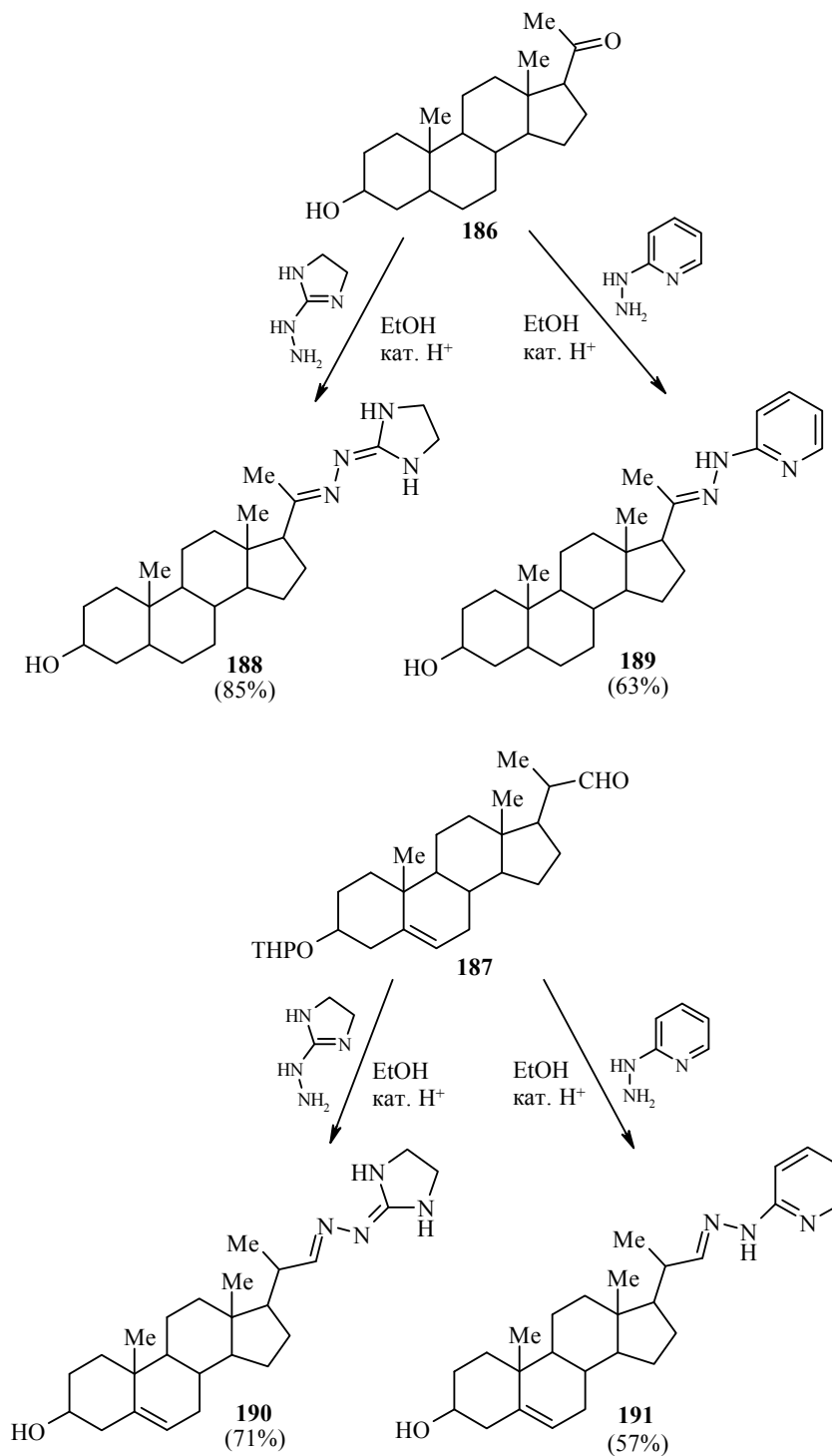






Недавно были синтезированы новые ингибиторы SMT с антигрибковой активностью **188–191** [62]. Прегнанолон **186** и 3β-тетрагидропиранилокси-23-биснорхол-5-ен-22-аль **187** кипятили в этаноле в присутствии кислот с 2-гидразиномидазолином или 2-гидразинопиридином, что приводило к целевым гидразонам **188–191** с высокими выходами (схема 25).

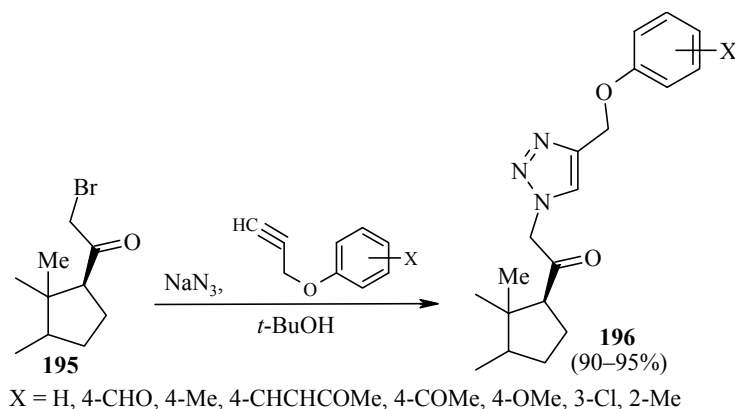
Схема 25



При разработке синтеза нейроактивного имидазолсодержащего стероида **194** кетон **192** бромировали бромом в метаноле в присутствии каталитических количеств НВг и полученный бромид **193** обрабатывали литийимидазолом, что позволило существенно снизить выход побочного 1,3-дизамещённого имидазола, образующегося при использовании других реагентов [63]. Исследование кинетики взаимодействия литийимидазола с бромидом **193** [64] позволило заключить, что реакция проходит по двум различным механизмам: А – прямое S_N2 -замещение; В – замещение с образованием промежуточного имидазолсодержащего эпоксида, атакуемого анионом имидазола. Оба механизма, тем не менее, приводили к образованию целевого 3 α -гидрокси-3 β -метоксиметил-21-(1-имидазолил)-5 α -прегнан-20-она (**194**) (схема 26).

Этот же метод введения брома был использован для получения 21-бромпрегненолона, полученный бромид **195** обрабатывали азидом натрия и ароматическими пропаргиловыми эфирами в присутствии солей Cu(I), что сразу приводило к 21-триазилилпрегненолонам **196** (схема 27) [65].

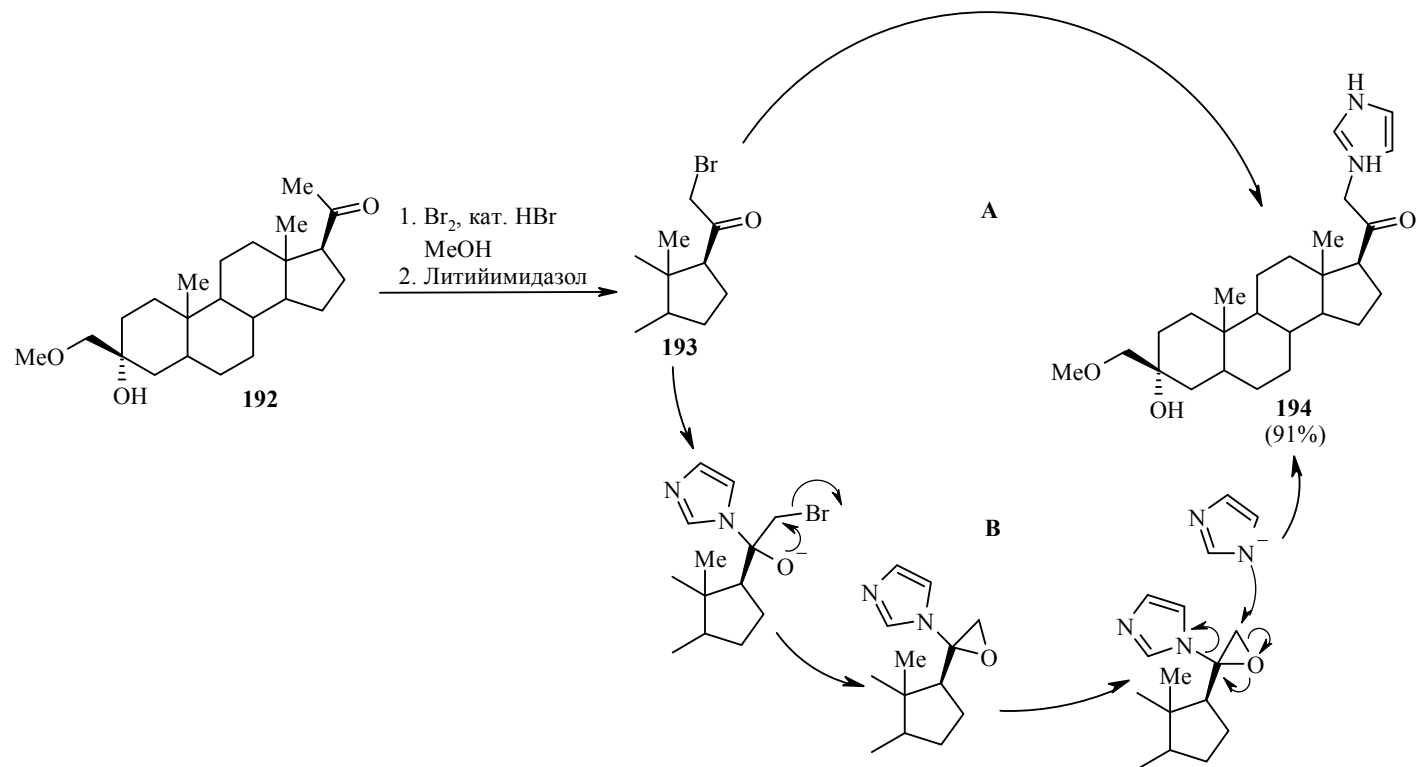
Схема 27

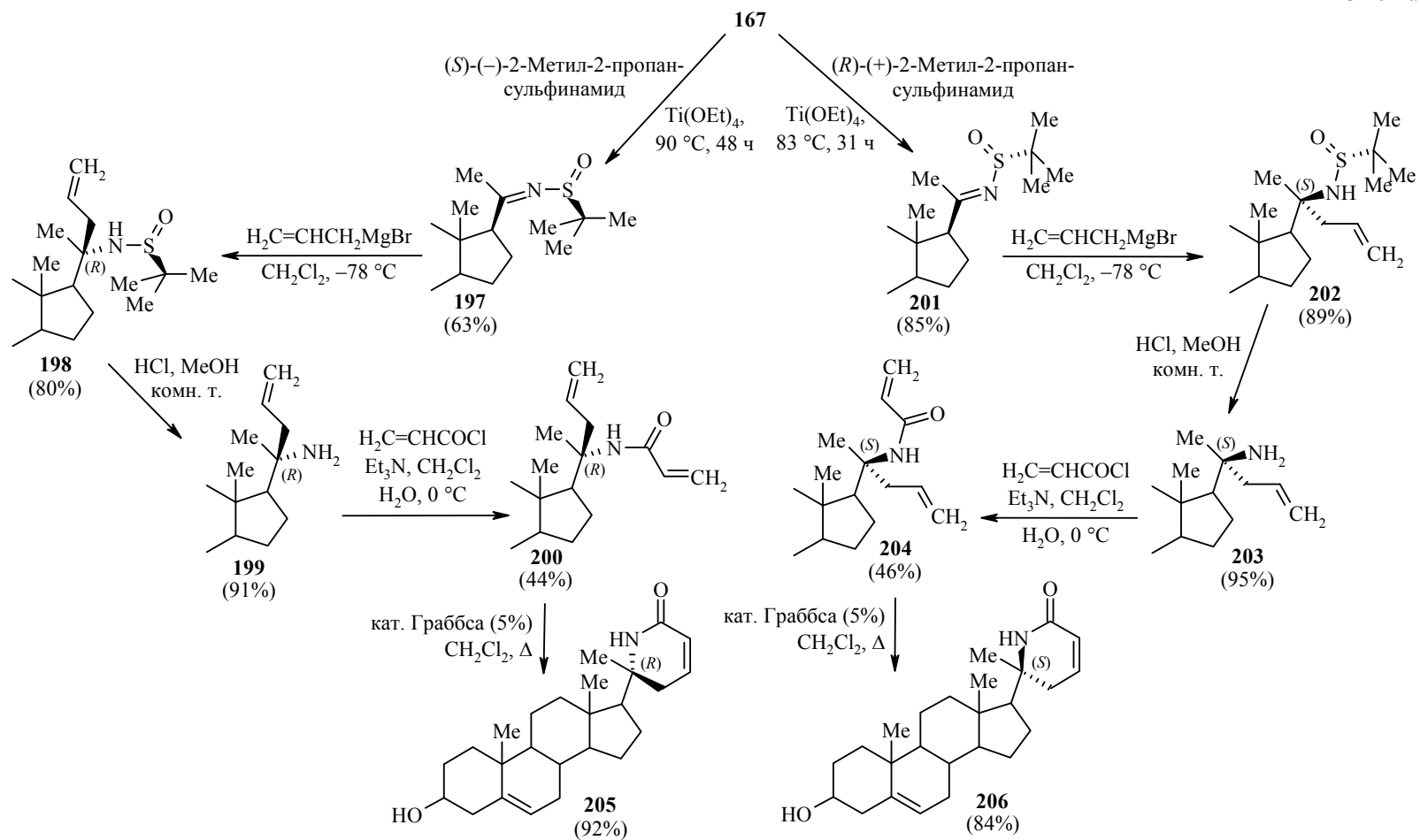


Однако этот интересный пример использования методологии click chemistry требует дополнительной проверки: вызывает сомнение возможность проведения избирательного бромирования бромом в подкисленном метаноле прегненолона по атому С-21 в присутствии двойной связи Δ^5 (наши попытки воспроизвести опубликованную методику [62] были безуспешными), а приведенные в работе [65] спектральные характеристики соединения **195** отличаются от характеристик 21-бромпрегненолона, полученного другим методом [66].

Новый подход к синтезу энантиомерных 20-аминостероидных лактамов, основанный на реакции стереоселективного присоединения металлоорганических реагентов к *N*-замещённым *трет*-бутилсульфинилиминам, был предложен в работе [67] (схема 28).

Обработка 3-защищённого прегненолона **167** в присутствии тетраэтилата титана изомерными (*S*)-(-) или (*R*)-(+)-*трет*-бутилсульфинамидами приводила к (20*E*)-*N*-[*трет*-бутил-(*S*)-сульфинил]-3 β -(*трет*-бутилдиметилсилилокси)прегн-5-ен-20-имину (**197**) и (20*E*)-*N*-[*трет*-бутил-(*R*)-сульфинил]-3 β -(*трет*-бутилдиметилсилилокси)прегн-5-ен-20-имину (**201**) соответственно [67]. Последовательная обработка полученных сульфениминов аллилмагнибромидом (получение соединений **198** и **202**); соляной кислотой (получение соединений **199** и **203**) и акрилоилхлоридом привела к (20*R*)-20-акриламидо-20-аллилпрегн-5-ен-3 β -олу (**200**) и (20*S*)-20-акриламидо-20-аллилпрегн-5-ен-3 β -олу (**204**).



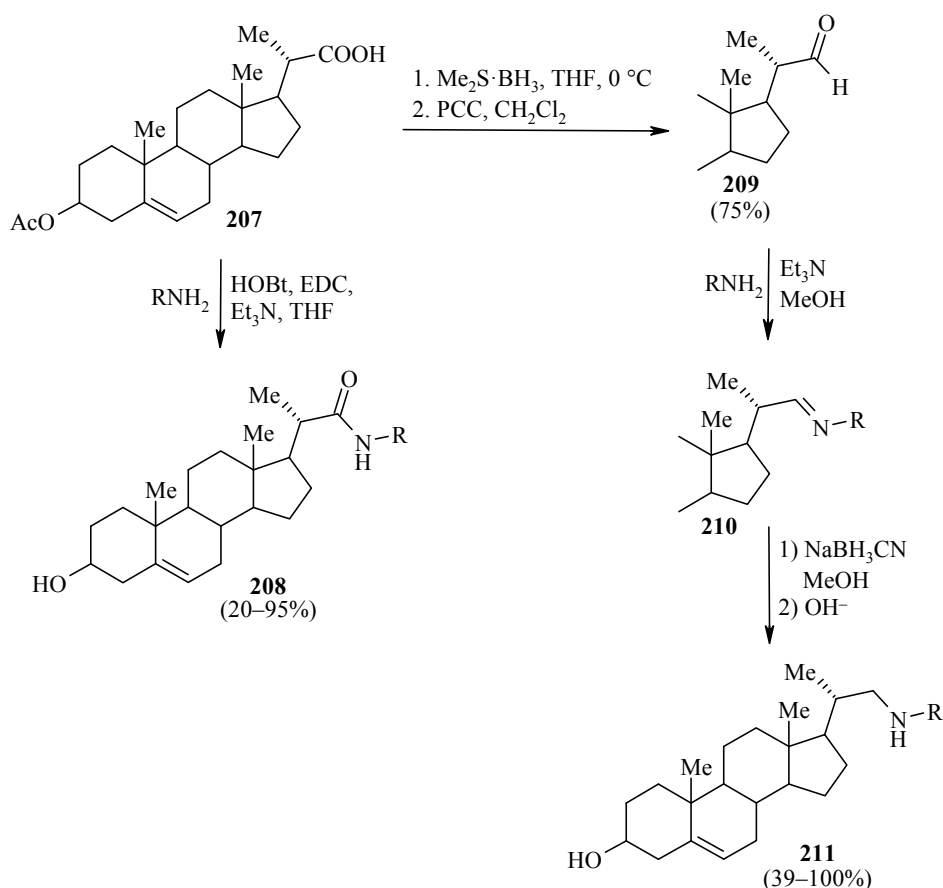


Циклизация полученных амидов **200** и **204** в присутствии катализатора Граббса (реакция метатезиса) приводила к целевым энантиомерным (20*R*)- и (20*S*)-20-аминостероидным лактамам **205** и **206** [67].

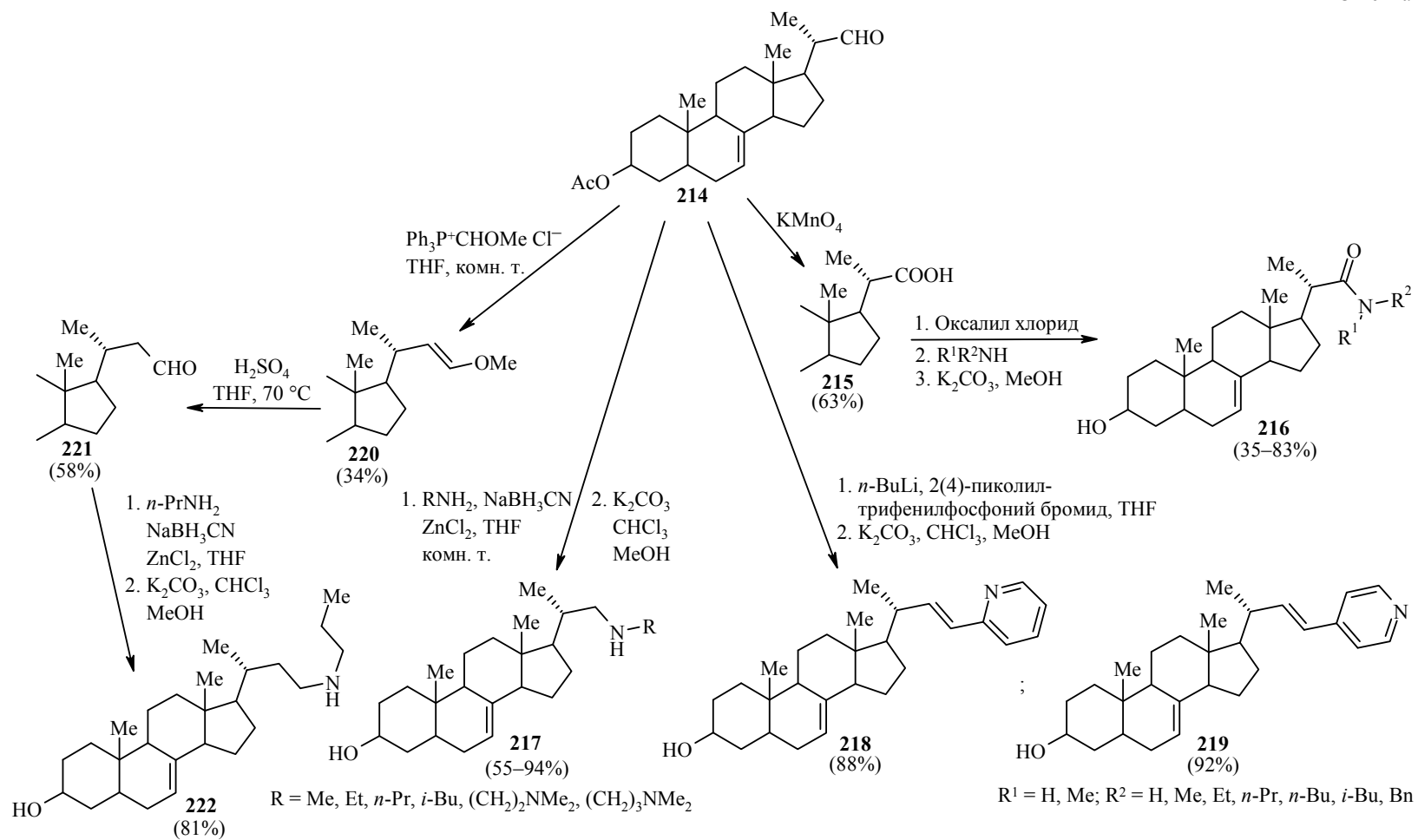
ПРОЧИЕ МЕТОДЫ

Превращение карбоксильной группы стероидного производного в амид – наиболее простой способ получения стероидов с азотсодержащей группой в боковой цепи. Большая серия новых ингибиторов SMT, проявляющих антипаразитарную активность и содержащих амидную функцию (соединение **208**) или аминогруппу (соединение **211**) получена из 3β-ацетокси-20-карбокси-прегн-5-ена (**207**) [68]. Формирование амидной связи проводили с использованием обычных методов пептидного синтеза. Для получения аминопроизводных кислоту **207** восстанавливали комплексом диметилсульфид–боран, продукт восстановления окисляли пиридинхлорхроматом (PCC) до альдегида **209**. Конденсация альдегида **209** с аминами давала иминопроизводные **210**, которые восстанавливали цианборгидридом натрия в метаноле. Щелочной гидролиз 3-ацетильной группы давал целевые соединения **211** (схема 29).

Схема 29



Амиды урсодезоксихолевой кислоты **213** оказались эффективными модуляторами глюкокортикоидного рецептора (схема 30) [69].

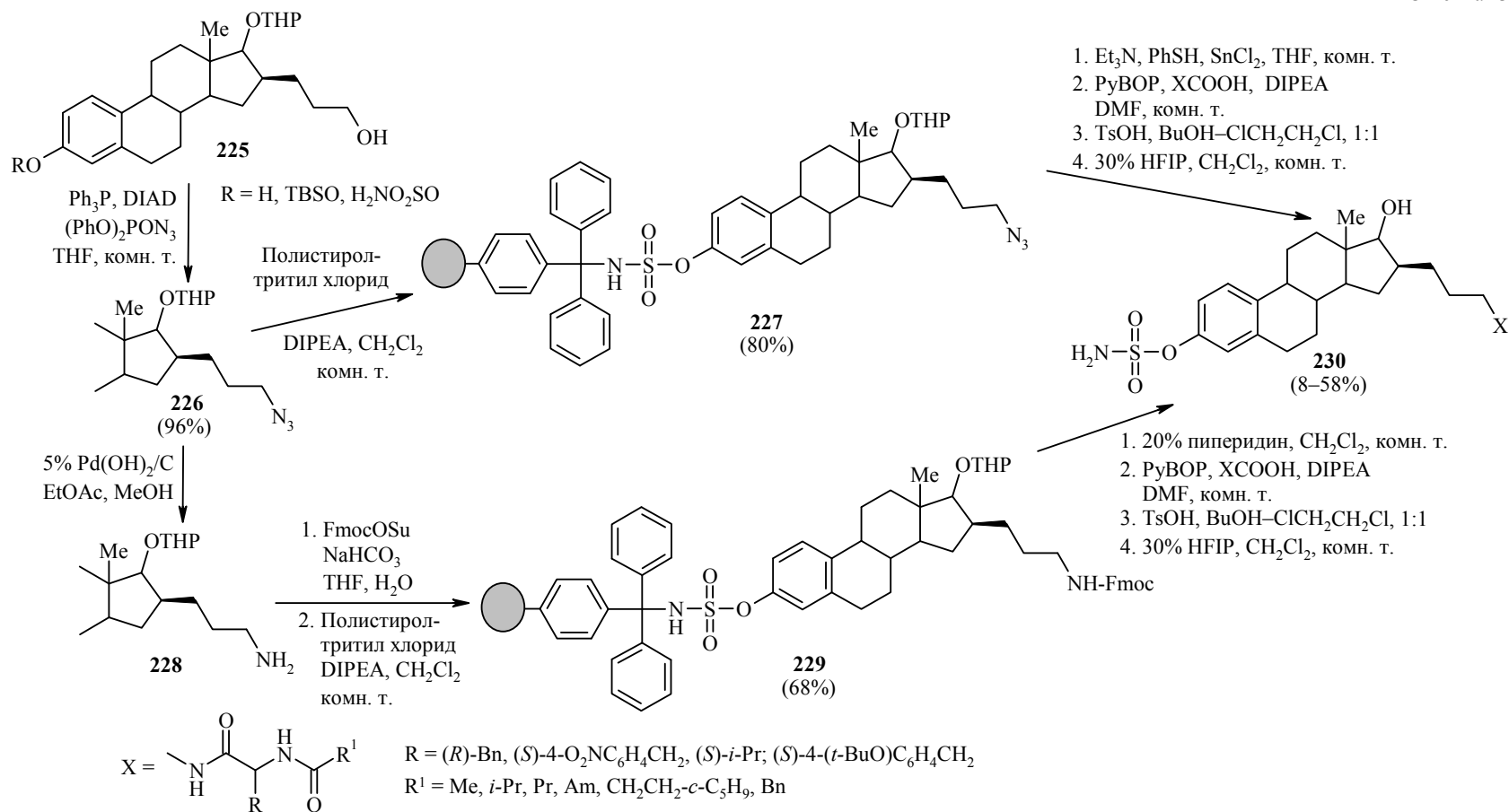


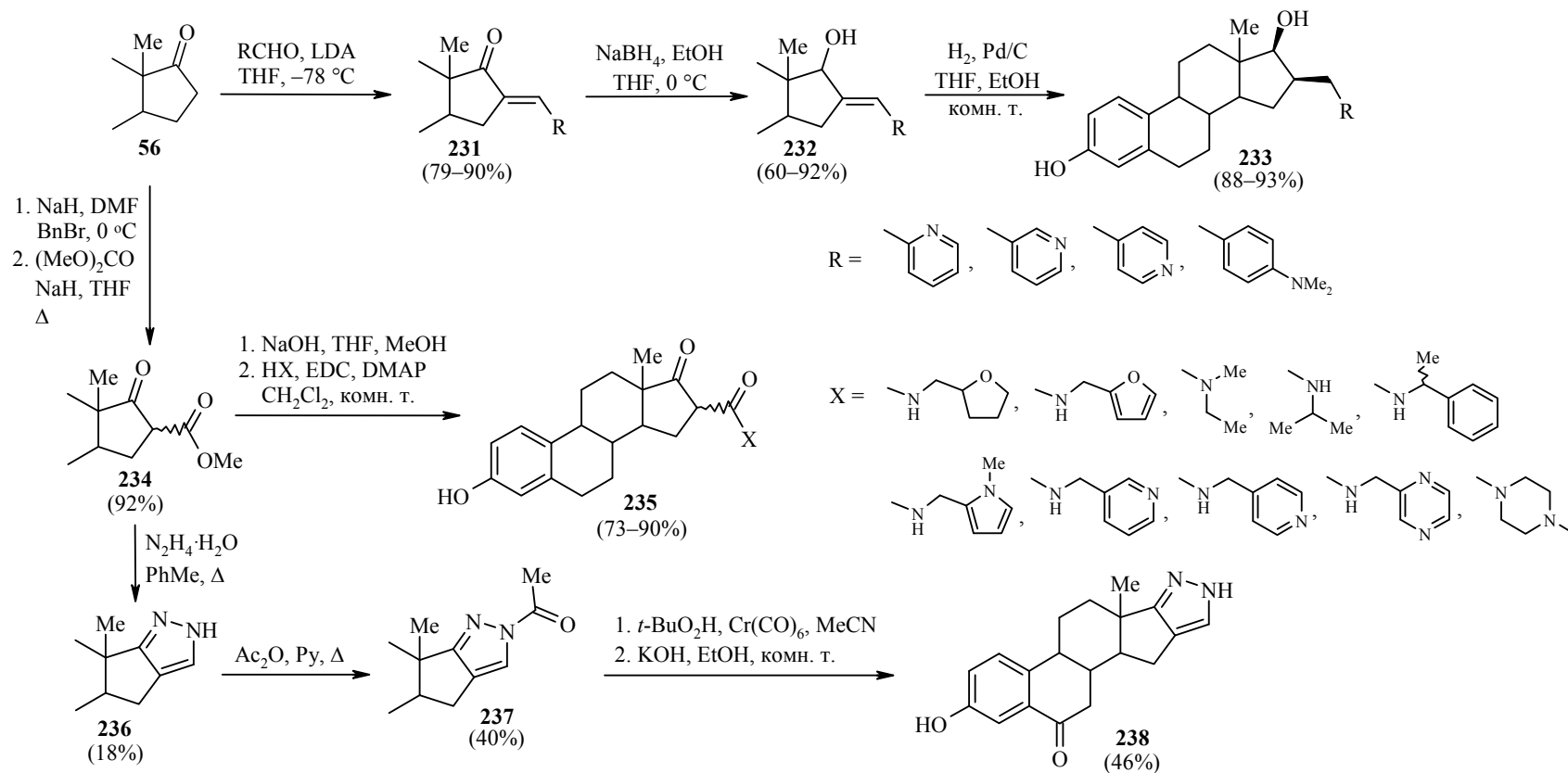
Библиотека 16-аминопропильных производных эстрадиола была синтезирована с целью поиска новых ингибиторов 17β -гидроксистероиддегидрогеназы и стероидсульфатазы [72] (схема 33).

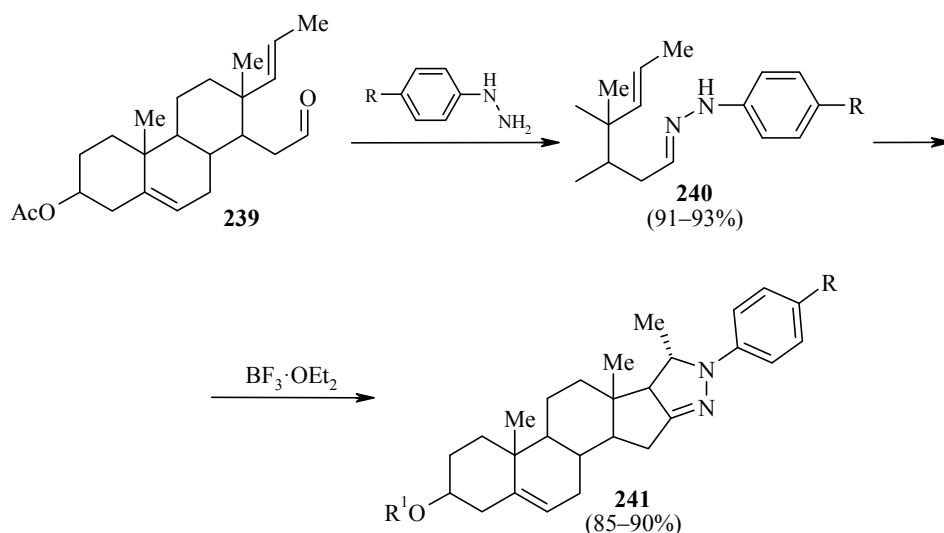
Получение соединений проводили параллельным твёрдофазным синтезом с использованием тритилхлоридсодержащей полистирольной смолы и сульфаматной группы для ковалентного связывания производного эстрадиола с носителем. 3,17-Дизамещённый 16-гидроксипропилэстрадиол **225** превращали в азид **226** по реакции Мицунобу, и полученное соединение использовали в качестве исходного. Для выбора наиболее эффективного метода получения библиотеки авторы проверили два способа. В первом – азид **226** связывали с полимером, и дальнейшие стадии получения целевого соединения **230** (восстановление азидной функции до амина и ацилирование аминокислотной группы) проводили на носителе. Во втором – азид **226** восстанавливали до амина **228**, защищали аминокислотную группу (Fmoc), связывали с полимером и удаляли защиту. Для получения целевых соединений производное эстрадиола **229**, связанное с полимером, подвергали ацилированию Fmoc-аминокислотами с последующим удалением защиты. Эту процедуру повторяли дважды с использованием различных Fmoc-аминокислот. После отделения продукта реакции от полимера и удаления защитных групп получали целевые сульфаматные производные эстрадиола **230** с выходами 8–58% и чистотой 91–94% (по данным ВЭЖХ) [72].

Среди большой серии производных эстрона и эстрадиола были найдены эффективные ингибиторы 17β -гидроксистероиддегидрогеназы [73]. Эстрон **56** превращали в 3β -ацетат и конденсировали с подходящими азотсодержащими альдегидами [37, 74, 75], что давало 16-алкилиденные производные эстрона **231**. Восстановление группы 17-CO соединений **231** NaBH_4 в смеси этанол–ТГФ приводило к производным эстрадиола **232**. Гидрирование двойной связи в производных эстрадиола **232** водородом на палладиевом катализаторе давало производные эстрадиола **233**. Эстрон **56** бензилировали в 3β -ОН положении и конденсировали с диметилкарбонатом в присутствии гидрида натрия с образованием метилового эфира 3β -бензилоксиэстрон-16-карбоновой кислоты (**234**), который после гидролиза превращали в активированный эфир и конденсировали с подходящими аминами, что приводило к целевым амидам **235** (в ряде случаев был использован твёрдофазный синтез). Нагревание метилового эфира 3β -бензилоксиэстрон-16-карбоновой кислоты (**234**) с гидразином в толуоле приводило к замыканию кетопиразолинового цикла и получению пиразола **236**. Последнее соединение было использовано в синтезе 6-кетостероида, ингибирующего активность 17β -гидроксистероиддегидрогеназы **238**. Пиразольное производное эстрона **236** ацетилювали, ацетат **237** окисляли по положению 6 и удаляли ацетильную защиту, получая целевое соединение **238** (схема 34) [73].

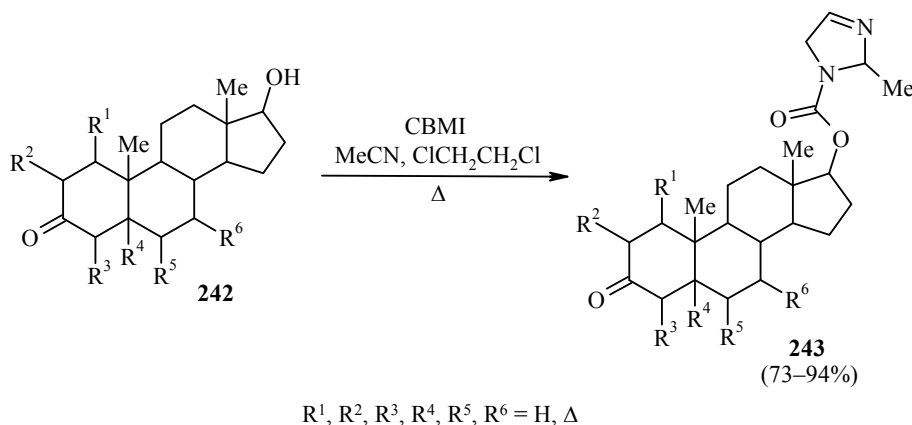
Оригинальный метод получения пиразолиновых производных стероидов **241** основан на превращении *D*-секостероидного альдегида **239** в арилгидразон **240**, который в присутствии эфирата трёхфтористого бора циклизовался в пиразолин **241** по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения [76] (схема 35).





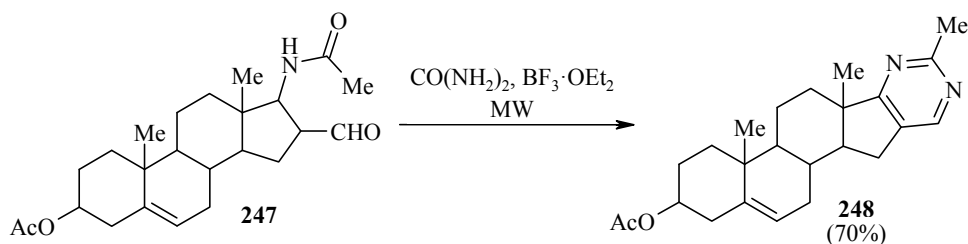
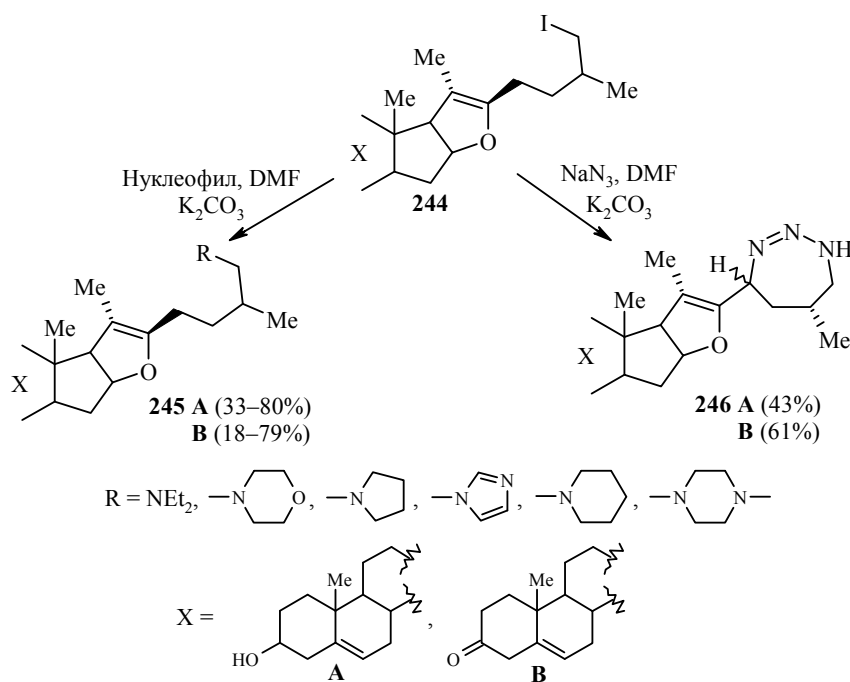


Среди нескольких серий карбамоильных производных стероидов **243**, синтезированных из 17-гидроксистероидов **242**, были найдены ингибиторы стероид-5 α -редуктазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, CYP17 и CYP19 (схема 36) [77–79].



26-Иодпсевдодиосгенин и 26-иодпсевдодиосгенион **244**, полученные из диосгенина, гладко реагировали с аминами с образованием аминопроводных **245**, а их реакция с азидом натрия приводила к образованию триазепиновых производных **246** (схема 37) [80].

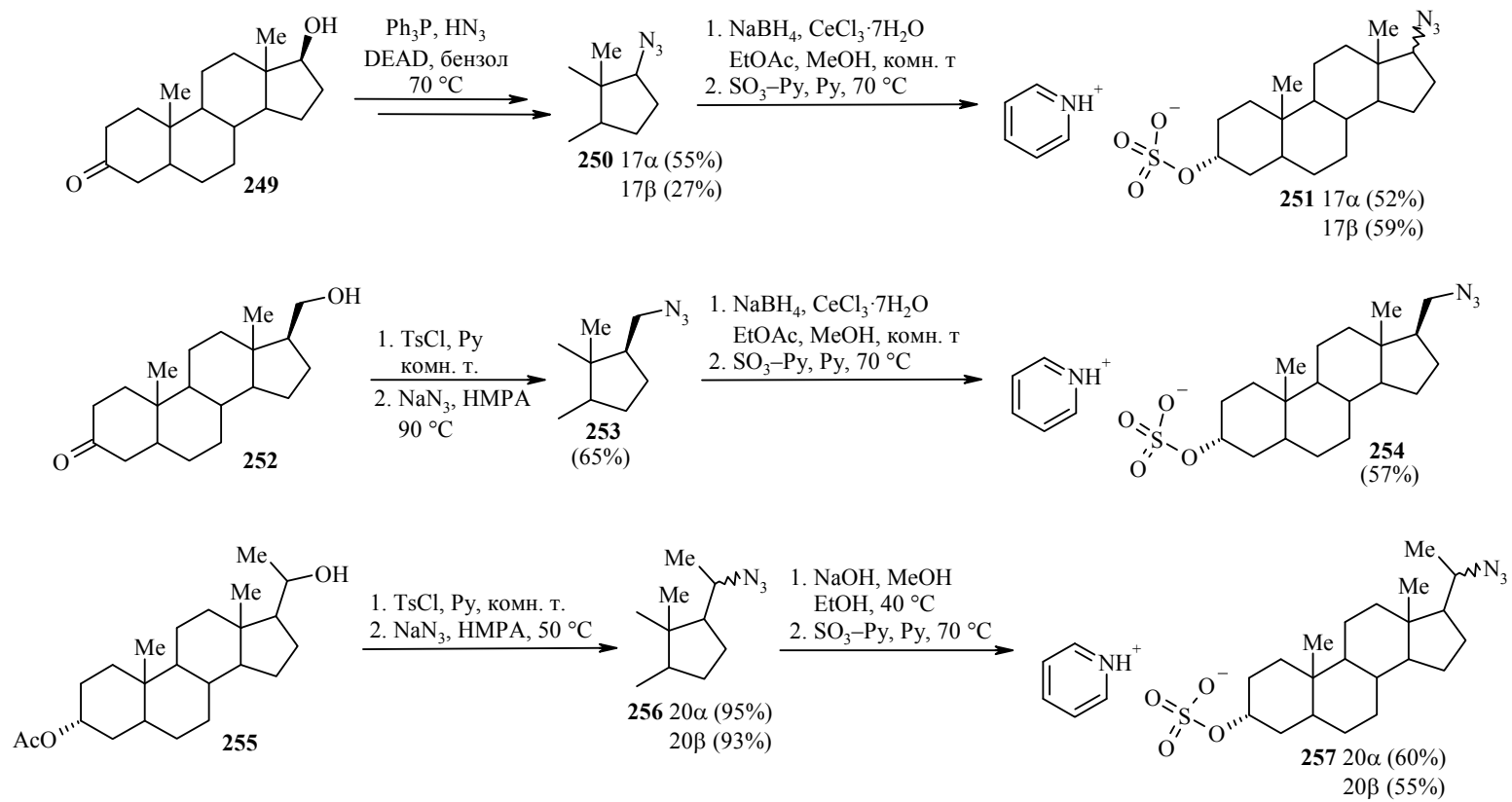
При разработке нового метода синтеза замещённых пиримидинов, основанного на катализируемой циклизации β -формиленамидов, в частности, отмечалось превращение 3 β -ацетокси-16-формилпрегн-5-ен-17-ацетамида (**247**) в пиримидинсодержащий стероид **248** [81] (схема 38).



В ходе синтеза новых азидоаналогов нейроактивных стероидов **251**, **254** и **257** [82] были получены 17- и 20-азидопроизводные стероидов **250**, **253**, **256** из соответствующих стероидных спиртов **249**, **252**, **255** по реакции Мицунобу или тозилированием с последующим замещением на азид (при нагревании тозилатов с азидом натрия в гексаметилфосфотриамиде) (схема 39).

Подводя итоги, следует отметить, что большинство авторов цитированных в данном обзоре работ преследовали цель получения новых ингибиторов известных и достаточно хорошо исследованных ферментов. Вместе с тем можно отметить, что в химии азастероидов возникает ещё одно новое направление – синтез и исследование новых регуляторов сигнальных процессов [34, 67, 83–96]. Примером таких исследований являются работы по синтезу, изучению структуры и биологической активности циклопамина и его аналогов, выполненные в лаборатории Джианниса [67, 83, 93, 94], а также других исследователей [34, 95, 96].

Таким образом, направленное введение азотсодержащих заместителей в кольцо D стероида было и, вероятно, останется в будущем одним из важнейших подходов к созданию новых биологически активных молекул.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 09-04-000454-а и 10-04-90044-Бел_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Singh, V. V. Parashar, S. Padmanabhan, R. B. Mathur, *Indian J. Pharm. Educ.*, **4**, 2 (1970).
2. I. Ninomiya, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **30**, 318 (1972).
3. H. O. Huisman, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 450 (1971).
4. H. O. Huisman, *MTP Int. Rev. Sci.: Org. Chem. Ser. One*, **8**, 235 (1973).
5. H. O. Huisman, W. N. Speckamp, *Int. Rev. Sci.: Org. Chem. Ser. Two*, **8**, 207 (1976).
6. J. W. Morzycki, *Pol. J. Chem.*, **69**, 321 (1995).
7. M. Ibrahim-Ouali, L. Rocheblave, *Steroids*, **73**, 375 (2008).
8. C. Huggins, C. V. Hodges, *Cancer Res.*, **1**, 293 (1941).
9. C. Huggins, R. E. Stevens, Jr., C. V. Hodges, *Arch. Surg.*, **43**, 209 (1941).
10. V. C. O. Njar, A. M. Brodie, *Curr. Pharm. Des.*, **5**, 163 (1999).
11. R. W. Hartmann, P. B. Ehmer, S. Haidar, M. Hector, J. Jose, C. D. P. Klein, S. B. Seidel, T. F. Sergejew, B. G. Wachall, G. A. Wachter, Y. Zhuang, *Arch. Pharm.*, **335**, No. 4, 119 (2002).
12. T. Hakki, R. Bernhardt, *Pharmacol. Ther.*, **111**, 27 (2006).
13. R. D. Bruno, V. C. O. Njar, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 5047 (2007).
14. O. O. Clement, C. M. Freeman, R. W. Hartmann, V. D. Handratta, T. S. Vasaitis, A. M. H. Brodie, V. C. O. Njar, *J. Med. Chem.*, **46**, 2345 (2003).
15. A. M. H. Brodie, W. C. Schwarzel, A. A. Shaikh, H. J. Brodie, *Endocrinology*, **100**, 1684 (1977).
16. D. F. Covey, W. F. Hood, *Endocrinology*, **108**, 1597 (1981).
17. E. di Salle, G. Ornati, D. Giudici, M. Lassus, T. R. J. Evans, R. C. Coombes, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **43**, 137 (1992).
18. M. Numazawa, M. Oshibe, S. Yamaguchi, M. Tachibana, *J. Med. Chem.*, **39**, 1033 (1996).
19. M. Numazawa, S. Yamaguchi, *Steroids*, **64**, 187 (1999).
20. M. Numazawa, M. Shelangouski, M. Nagasaka, *Steroids*, **65**, 871 (2000).
21. M. Numazawa, M. Nagaoka, W. Handa, Y. Ogawa, S. Matsuoka, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **107**, 211 (2007).
22. M. Takahashi, W. Handa, H. Umata, S. Ishikawa, K. Yamashita, M. Numazawa, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **116**, 191 (2009).
23. M. Takahashi, K. Yamashita, M. Numazawa, *Steroids*, **75**, 330 (2010).
24. A. M. H. Brodie, V. C. O. Njar, *Steroids*, **65**, 171 (2000).
25. S. Chumsri, G. J. Sabnis, T. Howes, A. M. H. Brodie, *Steroids*, **76**, 730 (2011). W. D. Nes, *Biochim. Biophys. Acta*, **1529**, 63 (2000).
27. M. Venkatramesh, D. Guo, Z. Jia, W. D. Nes, *Biochim. Biophys. Acta*, **1299**, 313 (1996).
28. A. T. Mangla, W. D. Nes, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 925 (2000).
29. G. A. Potter, S. E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands, *J. Med. Chem.*, **38**, 2463 (1995).
30. R. W. Hartmann, M. Hector, S. Haidar, P. B. Ehmer, W. Reichert, J. Jose, *J. Med. Chem.*, **43**, 4266 (2000).
31. A. J. Solo, B. Singh, *J. Org. Chem.*, **30**, 1658 (1965).
32. V. D. Handratta, T. S. Vasaitis, V. C. O. Njar, L. K. Gediya, R. Kataria, P. Chopra, D. Newman, Jr., R. Farquhar, Z. Guo, Y. Qiu, A. M. H. Brodie, *J. Med. Chem.*, **48**, 2972 (2005).
33. P. Acs, A. Takacs, A. Szilagy, J. Wolfling, G. Schneider, L. Kollar, *Steroids*, **74**, 419 (2009).

34. J. D. Winkler, A. Isaacs, L. Holderbaum, V. Tatard, N. Dahmane, *Org. Lett.*, **11**, 2824 (2009).
35. M. M. Abdelhalim, M. M. El-Saidi, S. T. Rabie, G. A. Elmegeed, *Steroids*, **72**, 459 (2007).
36. M. M. Abdelhalim, E. M. Kamel, S. T. Rabie, N. R. Mohamed, *Steroids*, **76**, 78 (2011).
37. D. S. Fischer, G. M. Allan, C. Bubert, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, L. Wood, G. Packham, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.*, **48**, 5749 (2005).
38. S. D. Taylor, J. Harris, *Steroids*, **76**, 1098 (2011).
39. E. Frank, J. Molnar, I. Zupko, Z. Kadar, J. Wolfling, *Steroids*, **76**, 1141 (2011).
40. V. C. O. Njar, K. Kato, I. P. Nnane, D. N. Grigoryev, B. J. Long, A. M. H. Brodie, *J. Med. Chem.*, **41**, 902 (1998).
41. G. A. Elmegeed, H. H. Ahmed, J. S. Hussein, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 1283 (2005).
42. D. Miljkovic, K. Gasi, *Bull. Soc. Chim. Beograd*, **47**, 173 (1982).
43. K. M. Penov Gasi, M. Dj. Djurendic Brenesel, E. A. Djurendic, M. N. Sakac, J. J. Canadi, J. J. Daljev, T. Armbruster, S. Andric, D. M. Sladic, T. T. Bozic, I. T. Novakovic, Z. D. Juranic, *Steroids*, **72**, 31 (2007).
44. E. Djurendic, J. Daljev, M. Sakac, J. Canadi, S. J. Santa, S. Andric, O. Klisuric, V. Kojic, G. Bogdanovic, M. Djurendic-Brenesel, S. Novakovic, K. P. Gasi, *Steroids*, **73**, 129 (2008).
45. A. H. Banday, S. Singh, M. S. Alam, D. M. Reddy, B. D. Gupta, H. M. Sampath Kumar, *Steroids*, **73**, 370 (2008).
46. A. C. Bruttomesso, J. Eiras, J. A. Ramirez, L. R. Galagovsky, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4022 (2009).
47. L. Schor, E. G. Gros, A. M. Seldes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **23**, 453 (1992).
48. A.-G. E. Amr, M. I. Hegab, A. A. Ibrahim, M. M. Abdulla, *Monatsh. Chem.*, **134**, 1395 (2003).
49. A.-G. E. Amr, M. M. Abdulla, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 4341 (2006).
50. S. Dubey, A. K. Sharma, D. P. Jindal, A. Harvey, R. Singh, S. L. Bodhankar, *Steroids*, **75**, 323 (2010).
51. Y.-Z. Ling, J.-S. Li, Y. Liu, K. Kato, G. T. Klus, A. Brodie, *J. Med. Chem.*, **40**, 3297 (1997).
52. R. W. Hartmann, M. Hector, B. G. Wachall, A. Paluszczak, M. Palzer, V. Huch, M. Veith, *J. Med. Chem.*, **43**, 4437 (2000).
53. J. Wolfling, E. Mernyak, M. Sebok, G. Schneider, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **66**, 1831 (2001).
54. J. Wolfling, L. Hackler, E. Mernyak, G. Schneider, I. Toth, M. Szecsi, J. Julesz, P. Sohar, A. Csampai, *Steroids*, **69**, 451 (2004).
55. J. Wolfling, E. A. Oravec, D. Ondre, E. Mernyak, G. Schneider, I. Toth, M. Szecsi, J. Julesz, *Steroids*, **71**, 809 (2006).
56. D. Ondre, J. Wolfling, Z. Ivanyi, G. Schneider, I. Toth, M. Szecsi, J. Julesz, *Steroids*, **73**, 1375 (2008).
57. D. Ondre, J. Wolfling, I. Toth, M. Szecsi, J. Julesz, G. Schneider, *Steroids*, **74**, 1025 (2009).
58. F. Magaraci, C. J. Jimenez, C. Rodrigues, J. C. F. Rodrigues, M. V. Braga, V. Yardley, K. de Luca-Fradley, S. L. Croft, W. de Souza, L. M. Ruiz-Perez, J. Urbina, D. G. Pacanowska, I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.*, **46**, 4714 (2003).
59. A. H. Banday, B. P. Mir, I. H. Lone, K. A. Suri, H. M. Sampath Kumar, *Steroids*, **75**, 805 (2010).
60. I. V. Zavarzin, A. V. Kamernitsky, V. V. Chertkova, E. I. Chernoburova, V. N. Yarovenko, M. M. Kraushkin, V. V. Kachala, *ARKIVOC*, iv, 62 (2008).

61. М. И. Мерлани, Э. П. Кемертелидзе, К. Пападопулос, Н. И. Меньшова, *Биоорганическая химия*, **30**, 552 (2004).
62. G. Visbal, G. San-Blas, A. Maldonado, A. Alvarez-Aular, M. V. Capparelli, J. Murgich, *Steroids*, **76**, 1069 (2010).
63. F. F. Wong, C.-Y. Chen, T.-H. Chen, J.-J. Huang, H.-P. Fang, M.-Y. Yeh, *Steroids*, **71**, 77 (2006).
64. C.-Y. Chen, F. F. Wong, Y.-H. Lee, S.-Y. Chou, J.-J. Huang, M.-Y. Yeh, *Steroids*, **71**, 942 (2006).
65. A. H. Bandy, S. A. Shameem, B. D. Gupta, H. M. Sampath Kumar, *Steroids*, **75**, 801 (2010).
66. J. F. W. Keana, R. R. Schumaker, *Tetrahedron*, **26**, 5191 (1970).
67. M. A. Fouteris, U. Schubert, D. Roell, J. Roediger, N. Bailis, S. S. Nikolaropoulos, A. Baniahmad, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 6960 (2010).
68. L. Gros, S. O. Lorente, C. J. Jimenez, V. Yardley, L. Rattray, H. Wharton, S. Little, S. L. Croft, L. M. Ruiz-Perez, D. Gonzalez-Pacanowska, I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.*, **49**, 6094 (2006).
69. R. Sharma, D. Prichard, F. Majer, A.-M. Byrne, D. Kelleher, A. Long, J. F. Gilmer, *J. Med. Chem.*, **54**, 122 (2011).
70. M. Giera, D. Renard, F. Plossl, F. Bracher, *Steroids*, **73**, 299 (2008).
71. D. Renard, J. Perruchon, M. Giera, J. Muller, F. Bracher, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 8123 (2009).
72. L. C. Ciobanu, D. Poirier, *Chem. Med. Chem.*, **1**, 1249 (2006).
73. G. M. Allan, H. R. Lawrence, J. Cornet, C. Bubert, D. S. Fischer, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, J. M. Day, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.*, **49**, 1325 (2006).
74. D. C. Labaree, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg, *J. Med. Chem.*, **44**, 1802 (2001).
75. F. Sweet, J. Boyd, O. Medina, L. Konderski, G. L. Murdock, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **180**, 1057 (1991).
76. E. Frank, Z. Kardos, J. Wolfling, G. Schneider, *Synlett*, 1311 (2007).
77. E. Bratoeff, T. Sainz, M. Cabeza, I. Heuze, S. Recillas, V. Perez, C. Rodriguez, T. Segura, J. Gonzales, E. Ramirez, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **107**, 48 (2007).
78. V. M. A. Moreira, T. S. Vasaitis, V. C. O. Njar, J. A. R. Salvador, *Steroids*, **72**, 939 (2007).
79. V. M. A. Moreira, T. S. Vasaitis, Z. Guo, V. C. O. Njar, J. A. R. Salvador, *Steroids*, **73**, 1217 (2008).
80. H.-J. Quan, J. Koyanagi, K. Hagiwara, X.-R. Cui, Y. Isshiki, S. Kondo, F. Komada, S. Saito, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 72 (2006).
81. M. G. Barthakur, M. Borthakur, P. Devi, C. J. Saikia, A. Saikia, U. Bora, A. Chetia, R. C. A. Boruah, *Synlett*, 223 (2007).
82. L. Vidrna, I. Cerny, V. Pouzar, J. Borovska, V. Vyklicky, L. Vyklicky, Jr., H. Chodounska, *Steroids*, **76**, 1043 (2011).
83. A. Giannis, P. Heretsch, V. Sarli, A. Stossel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 7911 (2009).
84. S. Peukert, K. Miller-Moslin, *Chem. Med. Chem.*, **5**, 500 (2010).
85. C. M. Taylor, Y. Barda, O. G. Kisselev, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **51**, 5297 (2008).
86. S. Fulda, L. Galluzzi, G. Kroemer, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **9**, 447 (2010).
87. J. K. Chen, J. Taipale, M. K. Cooper, P. A. Beachy, *Genes Dev.*, **16**, 2743 (2002).
88. R. B. Corcoran, M. P. Scott, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **103**, 8408 (2006).
89. M. Varjosalo, J. Taipale, *Genes Dev.*, **22**, 2454 (2008).
90. J. P. Incardona, *Dev. Cell*, **8**, 798 (2005).
91. J. R. Dwyer, N. Sever, M. Carlson, S. F. Nelson, P. A. Beachy, F. Parhami, *J. Biol. Chem.*, **282**, 8959 (2007).

92. M. F. Bijlsma, C. A. Spek, D. Zivkovic, S. van de Water, F. Rezaee, M. P. Peppelenbosch, *PLoS Biol.*, **4**, e232 (2006).
93. P. Heretsch, S. Rabe, A. Giannis, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9968 (2010).
94. P. Heretsch, S. Rabe, A. Giannis, *Org. Lett.*, **11**, 5410 (2009).
95. S. K. Kumar, I. Roy, R. K. Anchoori, S. Fazli, A. Maitra, P. A. Beachy, S. R. Khan, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 2764 (2008).
96. J. Zhang, M. Garrossian, D. Gardner, A. Garrossian, Y.-T. Chang, Y. K. Kim, C.-W. T. Chang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 1359 (2008).

Институт биомедицинской химии
им. В. Н. Ореховича РАН,
ул. Погодинская, 10, Москва 119121, Россия
e-mail: alexander.misharin@ibmc.msk.ru

Поступило 6.07.2011
После переработки 2.11.2012
