

УДК 541.69:001.8

**ВОЗМОЖНОСТИ ТРАДИЦИОННОГО СИНТЕЗА В КОНСТРУИРОВАНИИ СТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ****В.А. Золотцев, В.А. Костин, А.С. Латышева, Р.А. Новиков, Я.В. Ткачев, А.Ю. Мишарин**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва; Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

Ингибиторы ферментов биосинтеза андрогенов и антагонисты андрогенового рецептора—антиандрогены—представляют интерес в качестве противораковых агентов. Среди стероидных антиандрогенов высоким фармакологическим потенциалом обладают азотсодержащие производные андрост-16-ена, ингибирующие активность CYP17A1 и андрогенового рецептора, использующиеся для лечения рака предстательной железы. Важной задачей является дизайн, поиск и синтез новых стероидных антиандрогенов. Цель данной работы – синтез, первичный скрининг и установление связи между структурой и биологической активностью новых производных [17(20)E]-прегнена, 5,6-дегидроандростана и 5,6-дегидроандрост-16-ена, содержащих оксазолиновый и бензоксазоловый фрагменты. Мы разработали удобные схемы получения стероидных блоков из прегненолона на основе [17(20)E]-прегнена (5-ти стадийный синтез, основанный на перегруппировке Фаворского), 5,6-дегидроандростана и 5,6-дегидроандрост-16-ена (4-х и 6-ти стадийные синтезы, основанные на бромоформной реакции). Стероидные блоки превращали в целевые оксазолины или бензоксазолы реакцией с трифенилfosфином,  $\text{Cl}_4\text{C}$  и этаноламином (или о-аминофенолом) в присутствии оснований. Проведение этой реакции позволило выяснить особенности, обусловленные наличием сопряженной двойной связи в прегненовой кислоте и основностью аминосодержащего компонента. Разработанная схема позволяет получать оксазолины и бензоксазолы с различными модификациями стероидного цикла; некоторые синтезированные соединения обладали значительной антиандrogenной активностью. С помощью компьютерного моделирования (докинг и молекулярная динамика) были построены трехмерные модели взаимодействия полученных соединений с активным центром CYP17A1. Выявлено влияние структурных модификаций полученных соединений на ингибирование активности CYP17A1 и пролиферацию клеток карциномы простаты. Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

**Ключевые слова:** оксазолиновые и бензоксазоловые производные стероидов, синтез, ингибиторы CYP17A1, корреляция структура-активность

**Литература**

1. V.A. Kostin, V.A. Zolotsev, A.V. Kuzikov, R.A. Masamreh, V.V. Shumyantseva, A.V. Veselovsky, S.V. Stulov, R.A. Novikov, V.P. Timofeev, A.Y. Misharin. Oxazolinyl derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene differing in the structure of A and B rings. Facile synthesis and inhibition of CYP17A1 catalytic activity. Steroids, 2016, 115, 114–122.
2. В.А. Золотцев, В.А. Костин, Р.А. Новиков, Я.В. Ткачев, М.Г. Завьялова, М.О. Таратынова, А.С. Латышева, О.В. Зазулина, В.П. Тимофеев, А.Ю. Мишарин. Синтез азотсодержащих производных 17(20)-прегненовой, 17 $\beta$ -гидроксипрегнановой и 17 $\alpha$ -гидроксипрегнановой кислот – новых потенциальных антиандрогенов. Изв. РАН, сер. хим., 2018, 667–681
3. V.A. Zolotsev, Y.V. Tkachev, A.S. Latysheva, V.A. Kostin, R.A. Novikov, V.P.Timofeev, G.E. Morozovich, A.V. Kuzikov, V.V. Shumyantseva, A.Y. Misharin. Comparison of [17(20)E]-21-norpregnene oxazolinyl and benzoxazolyl derivatives as inhibitors of CYP17A1 activity and prostate carcinoma cells growth. Steroids, 2018, 129, 24–34