

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 бромформной реакции). Стероидные блоки превращали в целевые оксазолины или бензоксазолы реакцией с трифенилфосфинем, CCl_4 и этаноламином (или о-аминофенолом) в присутствии оснований. Проведение этой реакции позволило выяснить особенности, обусловленные наличием сопряженной двойной связи в прегненовой кислоте и основностью аминоксодержащего компонента. Разработанная схема позволяет получать оксазолины и бензоксазолы с различными модификациями стероидного цикла; некоторые синтезированные соединения обладали значительной антиандрогенной 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 β -гидроксипрегнановой и 17 α -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. Morozevich, 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