

УДК 541.69:001.8

**ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КАК ИНСТРУМЕНТ В СОЗДАНИИ СТЕРОИДНЫХ
КОНЪЮГАТОВ С ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ****В.А. Золотцев, М.О. Таратынова, Я.В. Ткачев, Р.А. Новиков, А.Ю. Мишарин, Г.В. Пономарев***Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича; Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

Стероиды представляют собой интереснейший класс природных соединений с родственной структурой, которые широко представлены в животных и растениях в качестве регуляторов обмена веществ и физиологических функций. Медицинская химия стероидов предлагает большое количество структур с высокой биологической активностью. Однако количество природных соединений ограничено, в то время как количество возможных их синтетических аналогов, гибридов и конъюгатов ограничено только воображением. Целью данной работы является разработка метода синтеза стероидных конъюгатов пиропеофорбида а, различающихся структурой линкера, а также конфигурацией заместителей при С-17 стероидного фрагмента. Мы разработали удобные схемы получения стероидных блоков. Стероидный фрагмент с β-конфигурацией гидроксигруппы при С-17 был получен пятистадийным синтезом из тестостерона, ключевой стадией которого является реакция Реформацкого. Эпимерный фрагмент был получен семистадийным синтезом, ключевым моментом которого являлось избирательное стереоспецифическое эпексидирование Δ17(20) с последующим восстановлением эпоксида. Сборка конъюгатов заключалась в последовательном конъюгировании стероидного и макроциклического фрагментов с соответствующим линкером методами классического пептидного синтеза. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ Грант №15-04-02426_а) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Ключевые слова: стероидные конъюгаты, химический синтез, тетрапиррольные макроциклы, корреляция структура-активность.

Литература

1. V.A. Zolotsev, O.V. Zazulina, G.E. Morozovich, M.G. Zavalova, A.Y. Misharin, R.A. Novikov, V.P. Timofeev, O.I. Koifman, G.V. Ponomarev. Conjugates of pyropheophorbide a with androgen receptor ligands. *Macroheterocycles*, 2017, 10, 77-80.
2. V.A. Zolotsev, G.V. Ponomareva, M.O. Taratynova, G.E. Morozovich, R.A. Novikov, V.P. Timofeev, P.N. Solyev, M.G. Zavalova, O.V. Zazulina, Y.V. Tkachev, A.Y. Misharin. Conjugates of 17-substituted testosterone and epitestosterone with pyropheophorbide a differing in the length of linkers. *Steroids*, 2018, 138, 82-90