

Замещенные андростаны — ингибиторы ароматазы

И.С.Левина

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328

В обзоре рассмотрены стероидные ингибиторы ароматазы — фермента, катализирующего последнюю стадию многоступенчатой биотрансформации холестерина в эстрогены (ароматизацию C_{19} -стероидов в C_{18} -фенольные стероиды). Объектами рассмотрения являются соединения ряда андростана, структурно родственные природному субстрату — андрост-4-ен-3,17-диону. Обсуждены синтез различных замещенных андростанов и их ингибирующая ароматазу активность, структурные требования к селективным специфичным ингибиторам ароматазы, основанные на изучении структуры и активности синтезированных типов соединений *in vitro* и *in vivo*, биологические свойства описанных соединений, включая результаты клинических исследований. Особое внимание уделено практическому применению ингибиторов ароматазы в лечении гормонзависимых опухолей молочной железы, яичников, а также доброкачественных опухолей предстательной железы.

При написании обзора автор использовал всю доступную на сегодняшний день информацию в научных периодических изданиях химического, биохимического, эндокринологического и медицинского профилей и в патентах.

Библиография — 173 ссылки.

Оглавление

I. Введение	1068
II. Классификация стероидных ингибиторов ароматазы и методы изучения их активности <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	1069
III. Методы получения ингибиторов ароматазы — производных андростана и их активность	1070
IV. Закономерности взаимосвязи структуры и действия замещенных андростанов — ингибиторов ароматазы	1089
V. Активность <i>in vivo</i> и использование важнейших стероидных ингибиторов ароматазы	1090
VI. Заключение	1091

I. Введение

Основным побудительным мотивом для развития синтеза модифицированных стероидов в течение последних нескольких десятилетий является, главным образом, поиск среди них селективных и специфичных терапевтических агентов. Общеизвестно, что значительная часть физиологических процессов в организме опосредуется достаточно небольшим набором стероидных гормонов, образующихся из холестерина в результате биосинтеза. Они представляют собой небольшие гидрофобные молекулы, которые легко проникают через мембраны и взаимодействуют со своими рецепторами, регулируя тем самым транскрипцию генов. Одним из важных аспектов в исследовании стероидов стало открытие того факта, что аналоги некоторых эндогенных гормонов могут быть использованы для регуляции синтеза и модификации стероидов, вовлеченных в пролиферацию злокачественных опухолей.

В целом ряде клинических ситуаций эстрогены (продуцируемые в нормальном объеме либо избыточно) играют значительную роль в патогенезе заболеваний. Поэтому подавление биосинтеза эстрогенов представляет собой один

из путей достижения прогресса в клинике целого ряда заболеваний, таких как рак молочной железы, яичников, эндометриоза и некоторых других.^{1–4} Основные усилия при разработке препаратов ряда андростана, являющихся по типу фармакологического действия ингибиторами ароматазы (эстроген-синтазы) (ИА), были направлены на создание препаратов для лечения гормонзависимого рака молочной железы. Такой подход имеет явные преимущества перед цитотоксической терапией, вызывающей большое число различных осложнений.^{3,5}

В настоящее время рак молочной железы является наиболее часто встречающейся разновидностью злокачественных опухолей у женщин и второй главной причиной женской смертности. Только в США ежегодно регистрируется около 130 тысяч случаев заболеваний.⁶ Примерно половине таких злокачественных опухолей требуется для их роста и развития источник эстрогенов. Современная эндокринная терапия основана на использовании либо антиэстрогенов, действующих непосредственно на клетку опухоли через рецептор, либо высоких доз прогестинов, механизм действия которых до конца не ясен. Альтернативная стратегия может заключаться в применении ИА, подавляющих продукцию эстрогенов в организме.

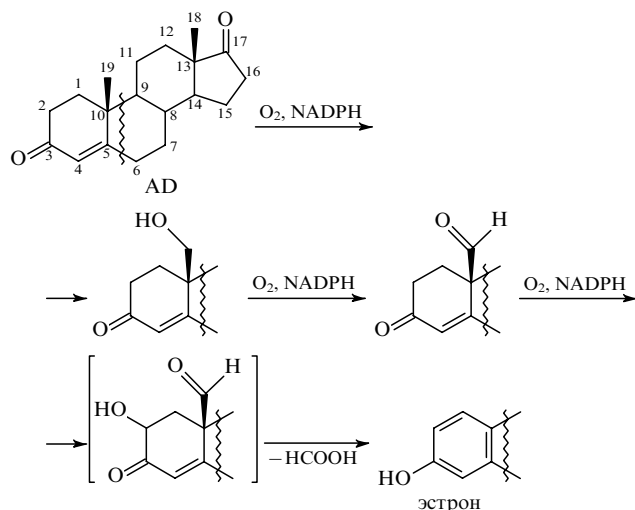
Ароматаза представляет собой ферментный комплекс, состоящий из двух компонентов: флавопротеина NADPH-цитохрома 450 редуктазы, который переносит электроны от NADPH к конечному ферменту, и специфической формы цитохрома P-450, известного как ароматазный цитохром P-450. Этот белок вовлечен в связывание атома C(19) стероидного субстрата и катализирует многоступенчатую реакцию, ведущую к ароматизации кольца А стероида.^{7–9} Конверсия Δ^4 -3-кетандростенов в фенольные

И.С.Левина. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИОХ РАН. Телефон: 938 – 3614.

Область научных интересов: синтетическая органическая химия, стереохимия, биоорганическая химия, медицинская химия, химия и биохимия стероидных гормонов, исследование взаимосвязи строения и фармакологической активности.

Дата поступления 3 октября 1997 г.

эстрогены является последней стадией в мультферментной трансформации холестерина в женские половые гормоны. Хотя детали этого механизма все еще являются предметом обсуждения, полагают,^{10, 11} что ароматаза осуществляет три последовательные стадии окисления андрогенов. Первые две стадии приводят к 19-гидрокси- и 19-оксопроизводным андрогена. В то же время место введения третьей гидроксильной группы не установлено. Полагают, что гидроксильрование происходит по атому С(2).¹² В результате происходит ароматизация кольца А андрост-4-ен-3,17-диона (АД). Потеря ангулярной метильной группы С(19) и *цис*-элиминирование атомов водорода из положений 1 и 2 приводят к эстроноу и муравьиной кислоте.^{3, 12–19}



Описанное выше энзиматическое окисление приводит к связанному с ферментом производному, которое дает ароматический стероид благодаря быстрому элиминированию и одновременному регенерированию неизменного активного фермента. Из этого очевидно, что различные структурные модификации природного субстрата — АД — могут изменить это элиминирование таким образом, что стероидный интермедиат останется ковалентно связанным с ферментом вместо того, чтобы превратиться в ароматический стероид. Понимание механизма ароматизации андрогенов и возможностей ее ингибирования привело к успешному дизайну и разработке широкого ряда ИА.

Поскольку ароматизация — уникальная реакция в биосинтезе стероидов, а эстрогены являются ее конечными продуктами, то ингибирование ароматазы *in vivo* позволяет не затрагивать другие важные ферменты, участвующие в биосинтезе стероидов. В этом заключается явное преимущество ИА перед другими ингибиторами, которые также предлагали использовать в лечебных целях (см., например^{4, 20}).

Изучение механизма ароматизации природного субстрата (АД) обозначило тип его структурной модификации, необходимой для создания ИА. Она заключается во введении заместителей в кольцо А или в соседние положения при сохранении в подавляющем большинстве случаев полярных функций при С(3) и С(17). Определены места замещения — атомы углерода С(1), С(4), С(6), С(7) и С(19). Характер заместителей варьируется в зависимости от места замещения.

Синтезы ИА представляют в ряде случаев значительные трудности и сами по себе являются высоким достижением как при разработке подходов, так и при экспериментальном осуществлении. При получении стероидных ИА для решения каждой конкретной задачи применяют оригинальные подходы с использованием современных методов синтетической органической химии или сочетание нескольких методов. В качестве примеров можно привести синтез 2,19-мостиковых структур или получение серии андроста-4,9(11)-диен-3,17-

дионов, имеющих при С(10) серосодержащую группировку (см. раздел III.1). Следует отметить и важность стереохимических аспектов при осуществлении реакций, а также необходимость использования современных физико-химических методов для установления строения и стереохимии полученных соединений.

С точки зрения химической структуры ИА можно классифицировать по месту замещения в молекуле АД. Именно по такому принципу и описаны синтезы ИА в разделе III. В то же время необходимо помнить, что классификация ИА по механизму действия — иная. В настоящем обзоре она используется при обсуждении взаимосвязи структуры ИА и их ингибирующих свойств.

В литературе практически отсутствуют обзорные работы по стероидным ИА, в которых были бы рассмотрены одновременно проблемы синтеза, взаимосвязь структуры и биологических свойств и фармакологическое исследование. Можно упомянуть книгу Зеелена «Медицинская химия стероидов»,²⁰ в которой стероидным и нестероидным ИА уделено определенное внимание, а также ряд обзоров, например^{9, 15, 21}, обсуждающих в основном механизмы действия ИА и их ингибирующую активность *in vitro*.

В настоящем обзоре описаны методы получения ИА — замещенных андростанов, взаимосвязь структуры и степени связывания с ферментом в качестве критерия для направленного поиска селективных ИА, их биологические свойства в организме и, наконец, приведены сведения о практическом использовании наиболее активных в настоящее время стероидных препаратов.

II. Классификация стероидных ингибиторов ароматазы и методы изучения их активности *in vitro* и *in vivo*

Началом изучения стероидных ИА можно считать пионерскую работу Броди²², появившуюся в 1973 г. В последующие два десятилетия синтезировано и испытано в качестве ИА большое число различных стероидных соединений.

Для тестирования модифицированных андрогенов используют главным образом метод ингибирования ароматазы из плаценты человека *in vitro*.²³ Этот метод является первичным при испытании стероида в качестве кандидата в ИА. Характеристиками ингибирования служат несколько параметров. Главными из них являются константа ингибирования K_i , определяемая в экспериментах по совместному введению ИА и стероидного субстрата АД, и концентрация ИА, при которой наблюдается 50%-ный ингибирующий эффект (IC_{50}). Существенное значение имеет изучение кинетики ингибирования, позволяющее определить природу ингибирующей активности данного стероидного соединения.

Методами изучения ИА *in vivo* являются: 1) ингибирование секреции эстрогенов яичниками; 2) ингибирование периферической (экстраовариальной) ароматизации, являющейся важнейшим источником эстрогенов у женщин в постклимактерическом периоде; 3) противоопухолевое действие на экспериментальной модели — индуцируемой 7,12-диметилбензо[а]антраценом (ДМБА) карциноме молочной железы.

По механизму действия ИА классифицируют как обратимые и необратимые. Соединения, обратимо связывающиеся с активным центром ароматазы аналогично обычным андрогенным субстратам и неспособные к быстрой диссоциации, могут служить достаточно хорошими ИА. Ингибиторы ароматазы, обнаруживающие конкурентное связывание и обладающие способностью координироваться с гемовым железом цитохрома Р-450 (например, благодаря присутствию в их молекуле гетероатома с соответствующим стереохимическим окружением), проявляют в ряде случаев ингибирующие свойства не только *in vitro*, но и *in vivo*. Большое число стероидных ИА являются

необратимыми. Необратимое ингибирование фермента заключается в превращении стероидного субстрата в активный комплекс, способный к необратимому связыванию с ферментом. Такие ингибиторы называют еще суицидальными.^{9, 24–26} Последние имеют, естественно, преимущества перед конкурентными обратимыми ИА благодаря высокой специфичности и необратимой природе ингибирования. Таким образом, для необратимых ИА инактивация фермента приводит к долговременным эффектам *in vivo*.

III. Методы получения ингибиторов ароматазы — производных андростана и их активность

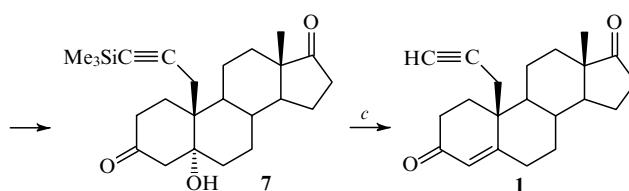
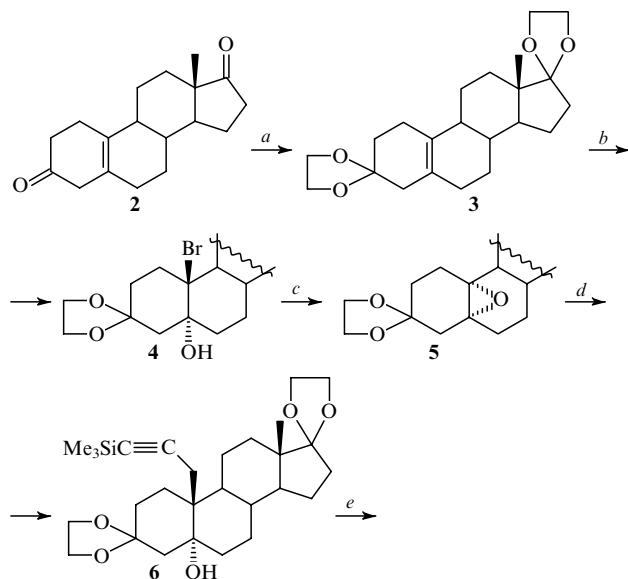
1. 19-Замещенные андростаны

Наиболее многочисленными и разнообразными по своей природе ИА являются 19-замещенные андростаны. Это вполне естественно, так как по представлениям многих исследователей ангулярная 19-метильная группа является местом первичной атаки ферментом в процессе ароматизации.

Формально функционализация 19-метильной группы молекулы стероида является достаточно трудоемкой задачей. При синтезе данного класса стероидов исходят в основном из соединений, содержащих 5(10)-двойную связь, либо из 19-гидрокси(оксо)андростанов и используют для дальнейших трансформаций самые разнообразные методы синтетической органической химии: эпексидирование с последующим раскрытием оксиранового цикла подходящим реагентом, реакции замещения 19-мезил(тозил)окси- и галогенпроизводных, различные методы фторирования, реакции этилирования, Виттига, Кори, Мицунобу и ряд других оригинальных решений. Ниже подробно обсуждаются все известные методы получения 19-замещенных андростанов.

Необратимыми суицидальными ингибиторами ароматазы являются 10 β -пропинилстероиды (19-этиниландростаны), синтез которых был осуществлен в 80-х годах одновременно и независимо в нескольких лабораториях.^{14, 27–31} Ряд 19-этинилстероидов андростанового ряда описан в патентах^{32–35}.

19-Этиниландрост-4-ен-3,17-дион (1) получен из коммерчески доступного эстр-5(10)-ен-3,17-диона (2). Образовавшийся из него после защиты карбонильных групп дикеталь 3 при действии *N*-бромсукцинимидом дает бромгидрин 4, легко превращенный в 5 α ,10 α -эпоксид 5. Раскрытие этого эпексида алкилкупратным реагентом приводит с выходом 60% к

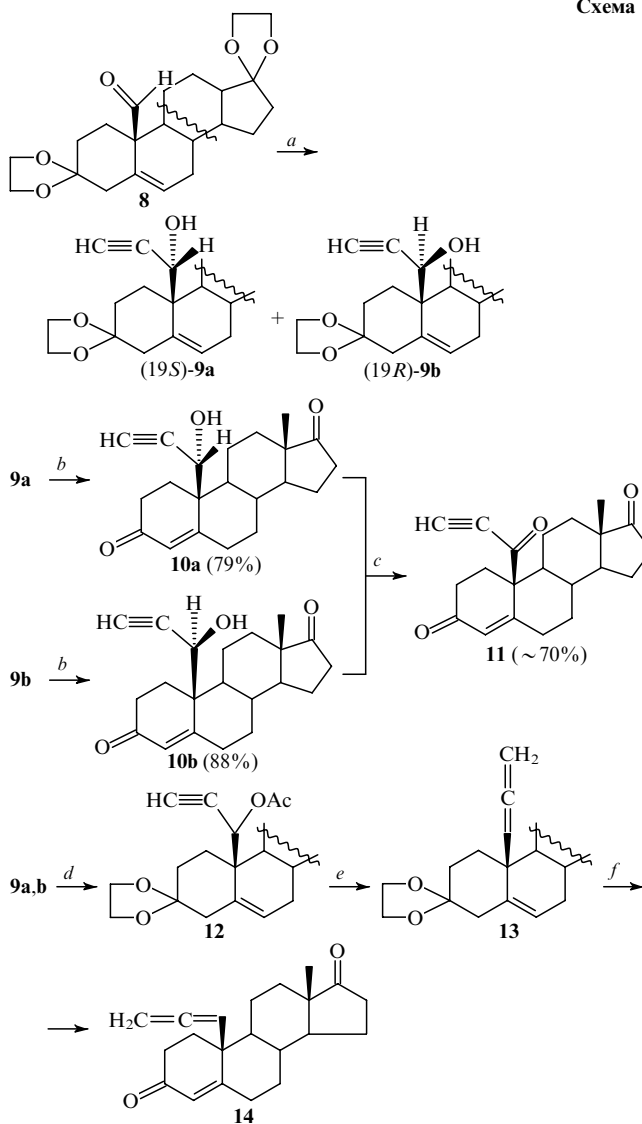


a) HO(CH₂)₂OH, H⁺, PhH; b) *N*-бромсукцинимид (NBS), DMF; c) NaOMe, MeOH; d) [Me₃SiC≡CCH₂]₂CuLi, Et₂O; e) H⁺, Me₂CO.

5 α ,10 β -дизамещенному производному 6. Снятие защит и отщепление гидроксильной группы из положения 5 в полученном 3,17-дикетоне 7 позволило получить желаемый андростан 1 с выходом 23% в расчете на оксидан 5.¹⁴

Близкие по структуре диастереомерные 19-гидрокси-19-этинилпроизводные 10a,b получены из бискетала альдегида 8, взаимодействие которого с этилмагнийбромидом привело с выходом >90% к хроматографически разделяемой смеси производных (19*S*)-9a и (19*R*)-9b в соотношении 3:2. Авторы²⁷ приписали основному продукту 9a (19*S*)-конфигурацию по аналогии с пространственной направленностью реакции дикетала 8 с метиллитием. После снятия кетальной защиты получены в индивидуальном виде дикетоны 10a,b, окисленные далее в трикетон 11²⁷ (схема 1).

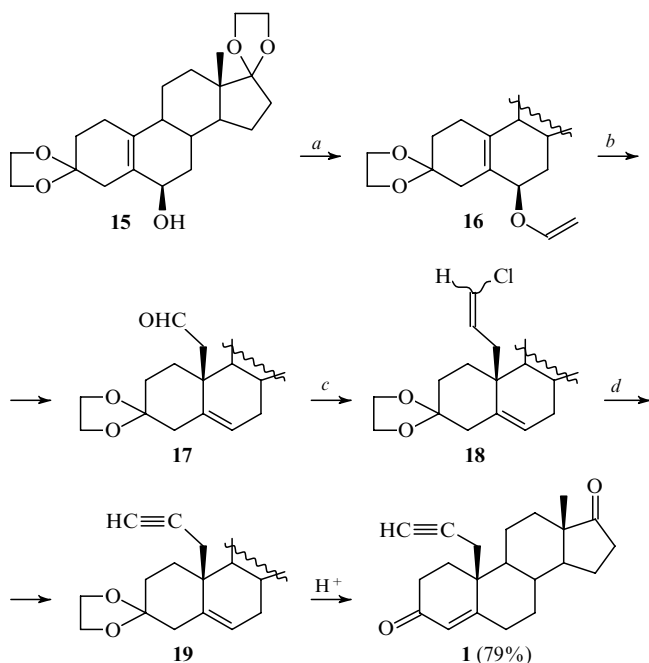
Схема 1



a) HC≡CMgBr, Δ, THF, 2 ч, 94%; b) 10%-ная H₂SO₄, Me₂CO; c) CrO₃, H₂SO₄; d) Ac₂O, Py; e) MeLi, CuI, Et₂O, –78°C, 50%; f) *p*-TsOH, Me₂CO, 70%.

Синтезированный из 19-гидрокси-19-этинилстероидов **9a,b** ацетат **12** послужил исходным соединением для аналогичного алленового ИА **14**,²⁹ получение которого основано на инициируемом купратами восстановительном элиминировании уксусной кислоты из ацетата **12**. Аллен **13** после снятия защит был превращен в конечный продукт **14** (см. схему 1).

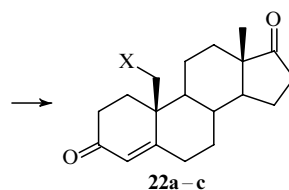
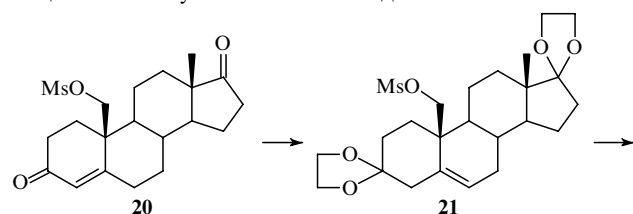
Этим же авторами²⁹ предложен оригинальный метод синтеза 19-этинил-АД **1** с использованием в качестве исходного соединения бискетала 6β-гидроксистрендиона **15**. Полученный из него виниловый эфир **16** подвергали перегруппировке Клайзена (выход 66%). Реакция Виттига альдегида **17** с хлорметиленфосфораном привела к смеси *цис*- и *транс*-винилхлоридов **18**, дегидрохлорирование которых диизопропиламидом лития при -70°C дало этинильное производное **19** с выходом 95%. Снятие кетальной защиты приводило к конечному 19-этинил-АД **1** с высоким выходом.



a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOEt}$, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, 78%; b) коллидин, 165°C , 4 ч, 66%;
c) $\text{ClCH}=\text{PPh}_3$, 84%; d) диизопропиламид лития (LDA),
 -70°C , 1 ч, 95%.

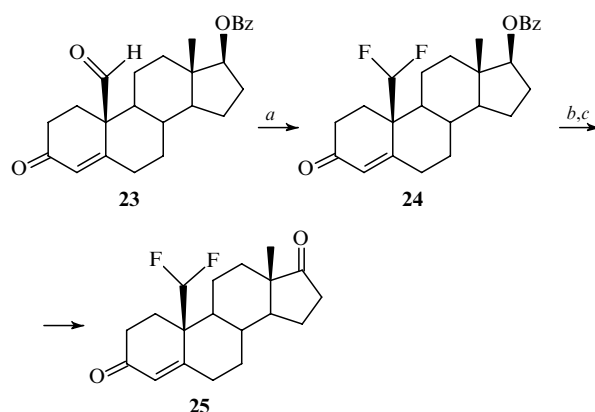
Стероид **1** и его производные достаточно подробно исследованы в качестве ИА. Найдено, что 19-этинил-АД **1**, а также его 19-гидроксид (**10a,b**) и 19-оксопроизводные (**11**) являются суицидальными ингибиторами ароматазы, обладающими высокой специфичностью^{14, 15, 26, 28, 29, 31, 36} (данные по ингибирующей активности приведены в табл. 1). Стероид **1** имеет *in vivo* высокую оральную активность в ингибировании овариальной ароматазы. Интересно отметить, что 17-пропионилокси-19-этиниландрост-4-ен-3-он обладает ингибирующей активностью только *in vivo*.³⁷ Алленовое производное АД **14** также является необратимым ИА с достаточно высокой величиной K_i .²⁹

Ряд 19-галогензамещенных андростанов **22** получен из бискетала **21** с помощью известной в ряду Δ^5 -3-ацетоксистероидов реакции замещения 19-метансульфонатов. Исходным веществом послужил 19-мезилоксидикетон **20**.³⁸



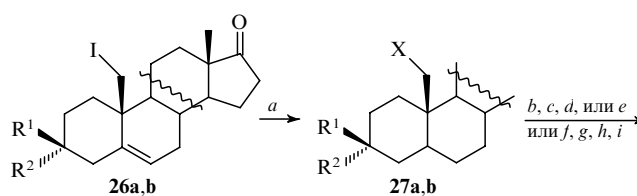
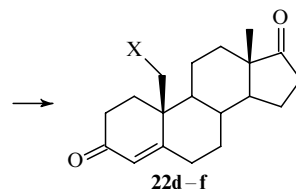
X = Cl (**a**), Br (**b**), I (**c**), CN (**d**), N₃ (**e**), SMe (**f**).

19-Дифторметиландростан (**25**) получен селективным фторированием 17β-бензоилокси-3-оксо-эстр-4-ен-19-оля (**23**) избытком (диэтиламино)трифторида серы в смеси дихлор- и трихлорфторметана. После снятия бензоильной защиты и окисления образовавшегося спирта получен 19-дифтор-АД (**25**, проявивший умеренную ингибирующую активность (см. табл. 1).^{39, 40}

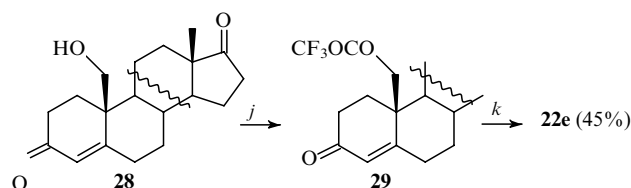


a) изб. Et_2NSF_3 (DAST), $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--FCCl}_3$ (1:1), 20°C , 48 ч;
b) OH^- ; c) CrO_3 , H_2SO_4 .

Для синтеза андростанов с функциональными группами в положении 19, содержащими серу или азот, использована способность 19-иодпроизводных **26a.b** к нуклеофильному


$$R^1 = \text{OAc}, R^2 = \text{H} \text{ (a)}; R^1, R^2 = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O} \text{ (b)}; X = \text{CN}, \text{N}_3, \text{SSO}_2\text{Me}.$$


X = CN (**d**), N₃ (**e**), SMe (**f**).



a) NaCN (X = CN); NaN₃, HMPA (X = N₃); NH₄SSO₂Me (X = SSO₂Me); b) KOH, MeOH; c) CrO₃, H₂SO₄; d) Al(OPr)₃, циклогексанон (ChEx) (**27a**, X = CN, N₃); e) (COOH)₂, EtOH (**27b**, X = CN, N₃); f) LAH, THF; g) MeI; h) K₂CO₃; i) Al(OPr)₃, ChEx (**27a**, X = SSO₂Me); j) (CF₃CO)₂O, Py; k) NaN₃, DMF.

Таблица 1. Данные по ингибированию *in vitro* ароматазы из плаценты человека 19-замещенными андростанами.

R	X	Y	Положение двойной связи ^a			<i>K_i</i> , нМ	<i>IC</i> ₅₀ , нМ	Ссылки
			Δ^1	Δ^6	$\Delta^{9(11)}$			
Me (ADD)	O	O	+	—	—	320		24
Me (114)	O	O	+	+	—	180		171
Me (183)	O	O	—	+	—	42		24
Me	H ₂	O	—	—	—	37		152, 145
Me	O	H ₂	+	—	—	1100		172
Et	O	O	—	—	—	9		15
(CH ₂) ₂ Me	O	O	—	—	—	3000		15
CH=CH ₂	O	O	—	—	—	3		15, 30
CH ₂ —C≡CH (1)	O	O	—	—	—	4.3		31
						23		28
						68		15
							31.3	9
CH ₂ —CH=CH ₂	O	O	—	—	—	13		31
						56		30
C≡CMe	O	O	—	—	—	—		31
CH ₂ C≡CMe	O	O	—	—	—	26		31
CH(OH)C≡CH (10)	O	O	—	—	—	49		31
COC≡CH (11)	O	O	—	—	—	350		31
CH=C=CH ₂ (14)	O	O	—	—	—	14		31
Me	CH ₂	O	—	—	—	13		148
CH ₂ OH	CH ₂	O	—	—	—	4.7		148
CHO	CH ₂	O	—	—	—	24		94, 148
CHF ₂ (25)	O	O	—	—	—	1000	1300	15, 40
CH ₂ N ₃ (22e)	O	O	—	—	—	22.5		31, 41
SH	O	OH	—	—	—	106		43
CH ₂ SH (35)	O	O	—	—	—	34		43
CH ₂ SMe (22f)	O	O	—	—	—	1	42	41, 46
(CH ₂) ₂ SMe (55)	O	O	—	—	—	0.5	22	49, 46
(CH ₂) ₂ SMe (40a)	O	O	—	—	+		12	46
(CH ₂) ₂ SEt (40b)	O	O	—	—	+		870	46
(CH ₂) ₃ SMe (51)	O	O	—	—	+		10000	46
(CH ₂) ₂ SAc (40c)	O	O	—	—	+		10000	46
(CH ₂) ₂ SPh (40d)	O	O	—	—	+		400	46
(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ OH (40e)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SCHF ₂ (40f)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SSC ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ (40g)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SCH ₂ C≡CH (40h)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SCH ₂ Me (40i)	O	O	—	—	+		570	46
(CH ₂) ₂ SCH ₂ CH=CH ₂ (40j)	O	O	—	—	+		270	46
(CH ₂) ₂ SCH=CH ₂ (40l)	O	O	—	—	+		50	46
(CH ₂) ₂ SMe (40m)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SPh (40n)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SC ₃ H ₅ -cyclo (40o)	O	O	—	—	+		1000	46
(CH ₂) ₂ SC≡CH (40p)	O	O	—	—	+		330	46
((19 <i>R</i>)- 59)	O	O	—	—	—	7		51
((19 <i>S</i>)- 59)	O	O	—	—	—	75		51
((19 <i>S</i>)- 60)	O	O	—	—	—	1		51
((19 <i>R</i>)- 60)	O	O	—	—	—	75		51
H ₂ C— ((2' <i>S</i>)- 64)	O	O	—	—	—	22		55
((19 <i>R</i>)- 76)	O	O	—	—	—	3.4		56
((19 <i>S</i>)- 76)	O	O	—	—	—	56		56

Таблица 1. (окончание).

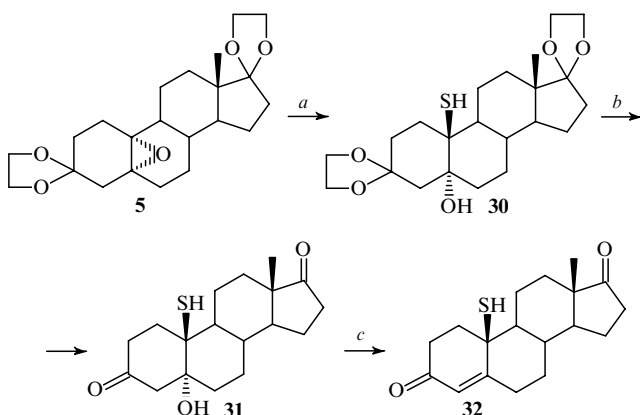
R	X	Y	Положение двойной связи ^a			K _i , нМ	IC ₅₀ , нМ	Ссылки
			Δ ¹	Δ ⁶	Δ ⁹⁽¹¹⁾			
 ((19R)- 78)	O	β-OH	—	—	—	30		56
H ((19S)- 78)	O	β-OH	—	—	—	693		56
(CH ₂) ₃ —C(2)—β (86)	O	O	—	—	—	24		59
2β,10β-(CH ₂) ₂	O	O	—	—	—	70		11
2β,10β-CH ₂ CH(OH) ((R)- 82a)	O	O	—	—	—	870		11
2β,10β-CH ₂ CH(OH) ((S)- 82b)	O	O	—	—	—	926		11
CH(OH)CH ₂ Br ((19R)- 80)	O	O	—	—	—	27		11
CH(OH)CH ₂ Br ((19S)- 80)	O	O	—	—	—	1130		11
CH(OH)CH ₂ Cl ((19R):(19S) = 9:1)	O	O	—	—	—	63		11
CH(OH)CH ₂ I ((19R):(19S) = 9:1)	O	O	—	—	—	11		11

^a Знак «+» означает наличие двойной связи в этом положении, знак «—» — ее отсутствие.

замещению без гомоаллильной перегруппировки. Таким способом получена серия 19-замещенных андростанов **27a,b** и **22d–f**.⁴¹ Здесь же уместно упомянуть синтез 19-азидо-АД **22e**, приведенный в патенте⁴². Соединение **22e** получено этерификацией 19-гидрокси-АД **28** трифторуксусным ангидридом с последующим действием на эфир **29** азид натрия в ДМФА.

19-Замещенные АД **22d–f** способны к конкурентному ингибированию ароматазы.^{38, 42} Особый интерес представляет 19-метилтиопроизводное **22f**, которое является первым высокоэффективным ИА ($K_i = 1$ нМ), ингибирующим не только в результате взаимодействия со стероидсвязывающим участком ароматазы, но и за счет координации стероидного атома серы с гемовым железом цитохрома P-450.⁴¹

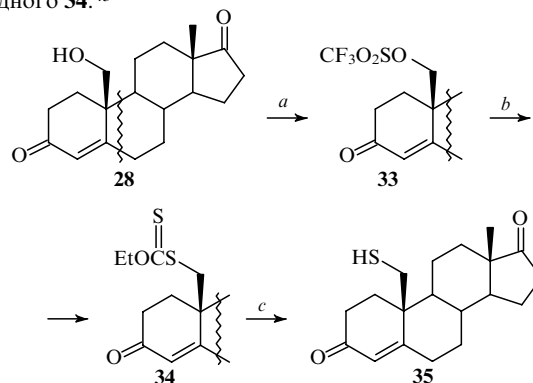
Внимание нескольких исследовательских групп привлекли 10β- и 19-серосодержащие производные АД в качестве ИА. Были синтезированы и испытаны как соединения, в которых атом серы присоединен непосредственно к положению 10, так и те, в которых он отделен от атома C(10) одной или несколькими метиленовыми группами. Так, введение группы SH в положение 10 эстр-4-ен-3,17-диона привело к созданию эффективного суицидального ИА **32**. Раскрытие 5α,10α-эпоксидного цикла эстрана **5** сульфидом калия в этиленгликоле в присутствии 18-краун-6 привело с выходом 70% к 5α,10β-дизамещенному эстрану **30**. Последний был превращен в две стадии через 5α-гидроксидикетон **31** в 10β-меркаптоэстр-4-ен-3,17-дион (**32**). Выход конечного продукта в расчете на эстр-5(10)-ен-3,17-дион (**2**) составил 10%.¹⁴ По аналогичной схеме получено соответствующее 17β-гидроксипроизводное,¹⁴ обладающее ингибирующей ароматазу активностью.⁴³ При исследовании биологической



a) KSH, HO(CH₂)₂OH, 18-краун-6, 70%; b) H⁺, Me₂CO, 78%; c) NaOH, MeOH, 32%.

активности тиола **32** *in vitro* была показана необходимость наличия свободной меркаптогруппы для связывания с ферментом, ибо соответствующее ацетилтиопроизводное неактивно.^{19, 43}

Гомологичный 19-меркапто-АД **35** получен взаимодействием 19-трифлата **33** с этилксантогенатом калия в присутствии 18-краун-6 с последующим расщеплением тиопроизводного **34**.⁴³



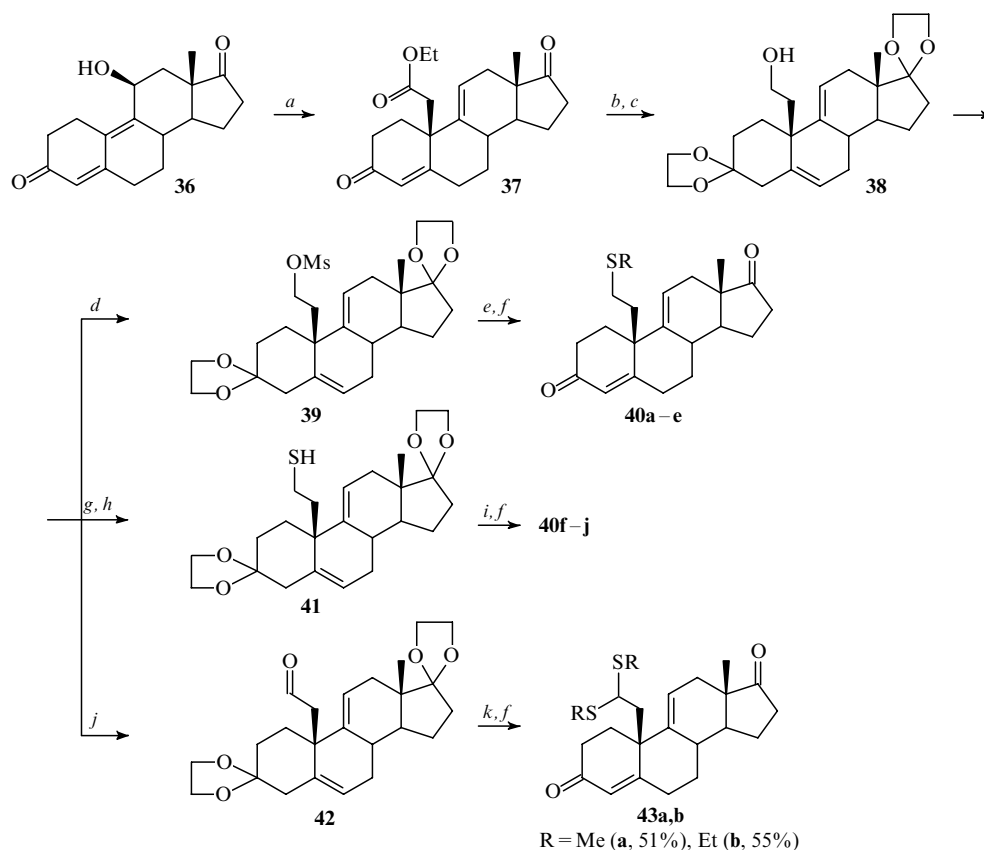
a) (CF₃SO₂)₂O, Py; b) EtOCSK, 18-C-6, THF, 20°C, 20 ч; c) H₂N(CH₂)₂NH₂, THF.

Константа ингибирования стероида **35** составляет 34 нМ.⁴³ Он представляет собой необратимый ИА, в 16 раз активнее как *in vitro*, так и *in vivo*, чем форместан (см. раздел II.2). Однако использование тиола **35** ограничено его недостаточной фармакологической стабильностью, обусловленной наличием свободной меркаптогруппы. Для устранения этого недостатка было синтезировано этилтиопроизводное — 19-этилдитио-АД,⁴⁴ описанное в патенте⁴⁵.

В одной из последних работ, посвященной 19-функционализированным андростанам, представлены результаты обширного исследования по синтезу и изучению взаимосвязи структуры и сродства к ароматазе нескольких серий андроста-4,9(11)-диен-3,17-дионов, имеющих при атоме C(10) группировку, содержащую серу — (CH₂)_nSR, где $n = 0–3$, а R — разнообразные алкильные, ацильные и арильные заместители.⁴⁶ В качестве исходного соединения в этих синтезах был использован 19-этоксикарбониландроста-4,9(11)-диен-3,17-дион (**37**), полученный из аллильного спирта **36** [3,3]-перегруппировкой Кляйзена (схема 2).

Так, взаимодействие стероида **36** с триэтилортоацетатом в присутствии пропионовой кислоты приводит к этоксикарбонильному производному **37** с выходом > 80%.⁴⁷ Последнее через дикеталь восстановлено в спирт **38**. Для его перевода в различные 19-тиометилзамещенные производные андростана разработано несколько методов, представленных на

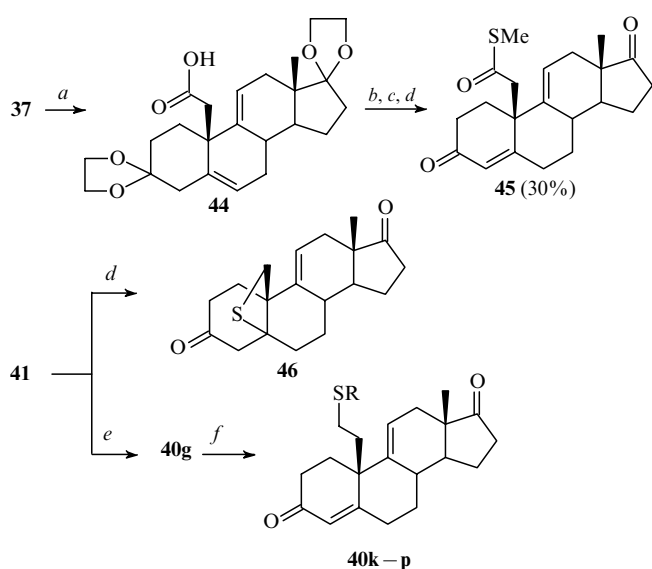
Схема 2



40: R = Me (**a**), Et (**b**), Ac (**c**), Ph (**d**), (CH₂)₂OH (**e**), CHF₂ (**f**), 2,4-(NO₂)₂C₆H₃S (**g**), CH₂C≡CH (**h**), CH₂SMe (**i**), CH₂CH=CH₂ (**j**);
a) (EtO)₃CMe, EtCO₂H, 137°C, 4 ч, 81%; **b**) HO(CH₂)₂OH, CH₂Cl₂, Δ, 8 ч, 71%; **c**) LAH, THF, –50 → 20°C, 2 ч, 85%; **d**) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 100%; **e**) RNa, DMF; **f**) HCl; **g**) AcSH, PPh₃, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), THF, 20°C, 2.5 ч, 60%; **h**) NH₂NH₂, THF, –30°C, 72 ч, 97%;
i) Bu^tOK, THF, RHal; **j**) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, –50°C; **k**) RSH, BF₃·Et₂O, –78 → 20°C.

схеме 2. Один из них заключается в превращении спирта **38** в соответствующий мезилат **39** и последующем замещении

Схема 3

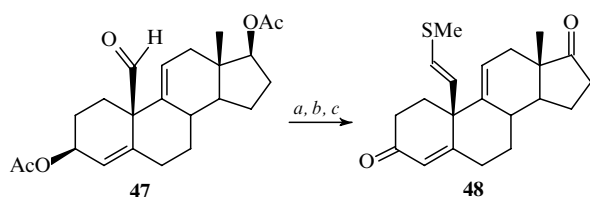


40: R = C≡CSiMe₃ (**k**), CH=CH₂ (**l**), SMe (**m**), SPh (**n**), cyclo-C₃H₅ (**o**), C≡CH (**p**);
a) KOH, MeOH, 18 ч, 95%; **b**) ClCO₂Et, Et₃N, 20°C, 1 ч; **c**) MeSNa, DMF, 2 ч; **d**) HCl; **e**) 2,4-(NO₂)₂C₆H₃SCl, Py, CH₂Cl₂, 20°C, 0.5 ч; **f**) RM, THF.

мезилоксигруппы различными тиолатами. Снятие защит приводит к соединениям **40a–e**. Первый член этого ряда — 3,17-дикетоаналог соединения **41** — получить не удалось: различные попытки снятия защиты приводили к продукту внутримолекулярного присоединения по Михаэлю **46** (схема 3).

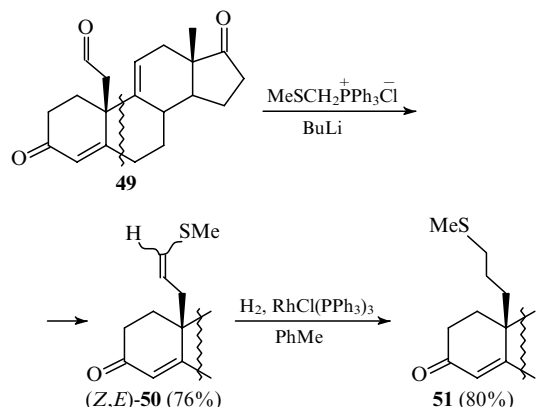
В качестве исходного вещества для синтеза тиопроизводных **40f–j** использовали тиол **41**. Он был получен по реакции Мицунобу при взаимодействии спирта **38** с тиоуксусной кислотой в присутствии PPh₃ и диэтилазодикарбоксилата с последующим гидролизом. Алкилирование тиольной группы соединения **41** галоидными алкилами или 2,4-динитрофенилсульфенилхлоридом дало соединения **40f–j** с хорошими выходами. Реакцией альдегида **42**, полученного окислением спирта **38** по Сверну, с метан- или этантиолом в присутствии эфира трехфтористого бора синтезированы дитиоацетали **43a,b** соответственно (см. схему 2). Соединения **40k–p** были синтезированы в результате реакции дисульфида **40g** с различными металлоорганическими реагентами. Тиозэфир **45** получен из ключевого соединения **37** в три стадии, включающие гидролиз сложэфирной функции, активацию хлорформиаом образовавшейся кислоты **44** и последующую реакцию с метантиолатом натрия (см. схему 3).

Описаны ⁴⁶ и метилтиовинилзамещенные стероиды **48** и **50**. Диацетоксипроизводное **47** дезацетилировали в соответствующий 3,17-диол, который вводили в реакцию с диэтил-(метилтиометил)фосфонатом и бутиллитием. Образующееся при этом (10*E*)[(метилтио)винил]производное далее окисляли в стероид **48**.

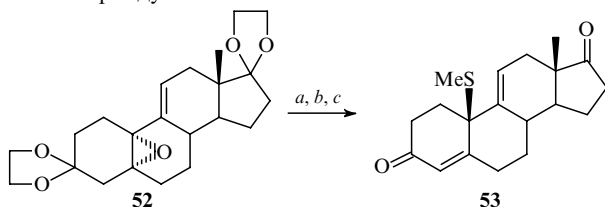


a) KOH, MeOH, 78%; b) MeSCH₂PO(OEt)₂, BuLi, 76%;
c) Al(OPr)₃, CHex, 74%.

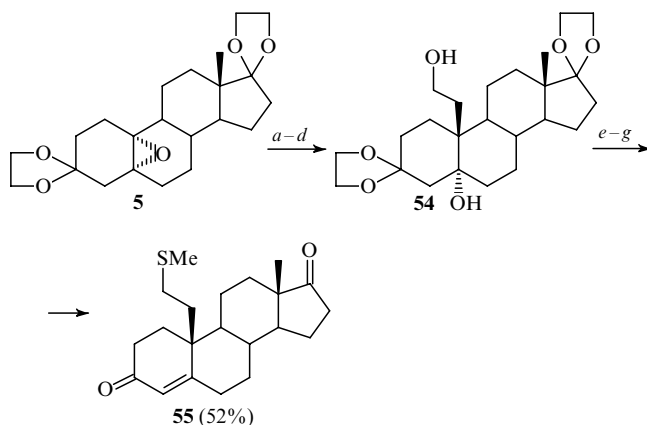
Аналогичная реакция гомологичного альдегида **49** с (метилтиометил)трифенилфосфором привела к смеси (1 : 1) хроматографически разделяемых *E*- и *Z*-изомеров **50** с общим выходом 76%. Гидрированием этой смеси в присутствии катализатора Уилкинсона с выходом 80% получено соединение **51**, содержащее при C(10) 3-метилтиопропилный радикал.



И, наконец, раскрытие 5 α ,10 α -эпоксидного цикла эстрана **52** метантиолатом лития, аналогичное описанному выше для соединения **5**,^{14, 43} с последующей декатализацией и элиминированием 5 α -гидроксильной группы привело с выходом 17% к Δ^4 ,⁹⁽¹¹⁾-стероиду **53**.



a) MeSLi, THF, 1 ч, 20°C; b) 6 N HCl; c) 0.1 N NaOH, 17%.



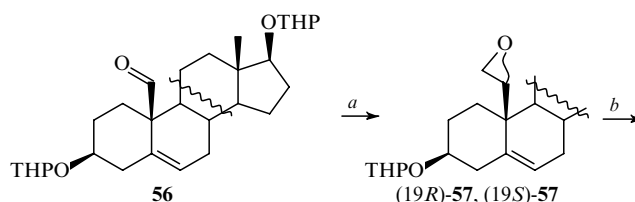
a) LiC $\equiv$ CH, этилендиамин (EDA), 50°C, 96 ч, 81%; b) H₂—10% Pd(OH)₂/BaSO₄, EtOAc—Py; c) BH₃·Me₂S, THF, 35°C, 4 ч; d) 30%-ный H₂O₂, NaOH, 0 $\rightarrow$ 20°C, 12 ч, 67%; e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 45 мин; f) MeSNa, DMF, 20°C, 1 ч; g) HCl, EtOH, 20°C, 3 ч.

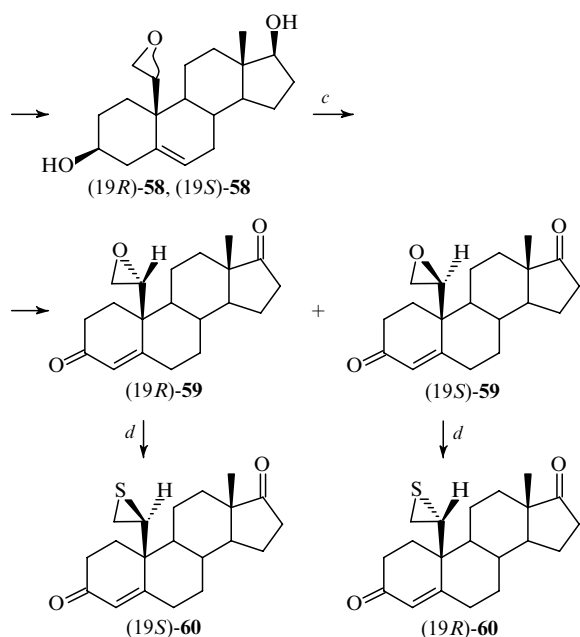
Раскрытие 5 α ,10 α -эпоксидного цикла эстрана **5** ацетиленидом лития с последующим частичным гидрированием образовавшегося гидроксиалкина и гидроборированием полученного олефина привело к спирту **54**. Его мезилирование и последующая реакция мезилата с метантиолатом натрия позволили получить после кислотного гидролиза насыщенный в кольце C аналог стероида **40a** — 19-метилтиометил-АД **55**.

Результаты изучения активности *in vitro* и *in vivo* большинства из полученных в работе⁴⁶ соединений показали, что наиболее эффективными в качестве ИА являются стероиды, имеющие в положении 10 одно- или двухуглеродную цепь с концевой тиозфирной функцией (например, соединения **22f**, **40a,b**, **55**, табл. 1). При этом оказалось, что наличие или отсутствие 9(11)-двойной связи практически не оказывает влияния⁴⁸ на ингибирующую активность. Наиболее активным из числа исследованных было соединение **40a**. По утверждению авторов⁴⁶, оно является на сегодняшний день одним из лучших ИА. В то же время стероиды с атомом серы, присоединенным непосредственно к стероидному скелету (например, **53**) или отделенным от него тремя атомами углерода (например, **51**), практически не обладают родством к ферменту. Ключевым свойством эффективных ИА этой серии является способность атома серы взаимодействовать с гемовым железом порфирина фермента (соединения **22f**, **40a** и **55**), в то время как соединение **53** взаимодействует лишь с липофильным стероидсвязывающим центром фермента. Такое поведение согласуется с ранее высказанной^{14, 41} гипотезой о том, что введение одного метиленового звена между атомом серы и положением 10 стероидного скелета меняет характер взаимодействия стероидного субстрата с ферментом. Тот факт, что ИА с двухуглеродной цепочкой при C(10) наилучшим образом взаимодействуют с Fe(III) гема, позволили авторам⁴⁶ высказать предположение о том, что на стадиях окисления АД атом железа отделен от метильной группы в положении 19 субстрата на расстояние в две метиленовые группы. Это предположение коррелирует с общепринятым механизмом ароматизации.^{15, 16} Изучено также влияние заместителя у атома серы в молекуле аналогов АД на ингибирование ароматазы. Наилучшее родство к ферменту обнаружено у серосодержащих стероидов, имеющих при атоме серы такие заместители как метильная, винильная или этилильная группы (соединения **40a,l,p** соответственно). Замена метильной группы (соединение **40a**) на этильную (**40b**) приводит к уменьшению активности стероидного субстрата в 72 раза. Активность полностью теряется у соединений с замещенной этильной (**40e**) и циклопропильной (**40o**) группами. Некоторая активность сохраняется у соединений с аллильной (**40j**), фенильной (**40d**), проп-2-инильной (**40h**) и метилтиометильной (**40i**) группами. Дисульфиды **40g,m,n** неактивны в качестве ИА, так же как и дитиоацетали **43a,b**. Введение двойной связи в боковую цепь при C(10) также приводит к неактивным аналогам **48** и **50**.

Наиболее активное соединение этой серии — **40a** — в дозе 0.4 мг·кг⁻¹ снижает уровень эстрадиола и ингибирует *in vivo* рост гормонзависимых опухолей.⁴⁹

Следующий тип 19-замещенных андростанов — 10 β -(оксиран-2-ил) и -(тииран-2-ил)стероиды — являются представителями конкурентных обратимых ИА. Синтез диастереомерных 10 β -эпоксиэтилэстр-4-ен-3,17-дионов (19*S*)-**59** и (19*R*)-**59** был осуществлен в четыре стадии.^{50–52}





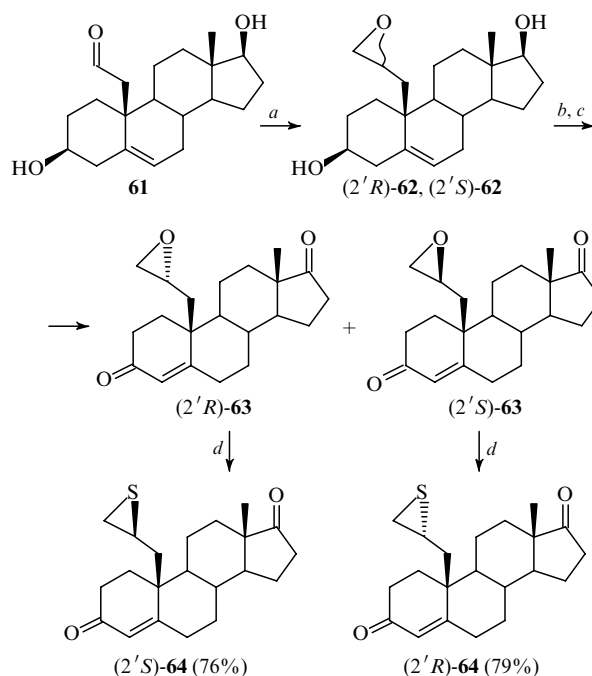
a) $\text{Me}_2\text{SCH}_2^+$ (или $\text{Me}_2\text{SOCH}_2^+$), THF или DMSO; *b)* $\text{Py} \cdot \text{HSO}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$, 20°C, 4 ч; *c)* $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$, CHex; *d)* Ph_3PS – пикриновая кислота, PhH, 80°C, 16 ч.

Взаимодействие тетрагидропиранильного производного 19-альдегида **56** с диметилсульфонийметилидом (или с диметилсульфоксонийметилидом) в ТГФ дает смесь оксиранов (19*R*)-**57** и (19*S*)-**57** с выходами соответственно 26 и 74%. Изменение условий реакции, а именно, проведение ее в ДМСО с диметилсульфонийметилидом при 0°C приводит к изменению соотношения диастереомерных продуктов: доминирующим становится изомер (19*R*)-**57**.⁵¹ Снятие защиты и хроматографическое разделение диолов (19*R*)-**58** и (19*S*)-**58** с последующим окислением по Опенауэру каждого из диастереомерных спиртов дало индивидуальные изомеры (19*R*)-**59** и (19*S*)-**59** соответственно. Стероидные тиоаналоги (19*R*)-**60** и (19*S*)-**60** получены из оксиранов **59** взаимодействием последних с избытком трифенилфосфинсульфида и пикриновой кислоты в бензоле.⁵³

Конфигурация изомерных 10β-оксиранов **59** (*R* или *S*) определена методом PCA. Показано, что оксирановое кольцо в стереоизомере (19*R*)-**59** расположено над кольцом А по направлению к атомам C(1) и C(2) таким же образом, что и 19-гидроксильная группа в 19-гидрокси-АД **28**. В то же время в молекуле (19*S*)-**59** трехчленный цикл находится над кольцом В и направлен в сторону атома C(6).^{31, 51, 54} Именно этими стереохимическими особенностями авторы и объясняют разницу в связывании и ингибирующей активности этих соединений. Оба они — активные конкурентные ИА с K_i 7 и 75 нМ соответственно. Тираны (19*R*)-**60** и (19*S*)-**60** обладают еще большей стереоселективностью связывания: величина K_i для (19*R*)-**60** составляет 1–2 нМ, а для (19*S*)-**60** — 75 нМ.⁵¹ В работе⁵⁴ показано, что (19*R*)-изомеры в 36 раз (для оксиранов) и в 80 раз (для тиранов) активнее соответствующих (19*S*)-диастереомеров. Спектроскопические исследования, проведенные с использованием очищенной ароматазы, свидетельствуют о том, что процесс ингибирования заключается в обратимом связывании атома кислорода (или серы) оксирана (или тирана) с гемовым железом фермента.^{15, 51, 54} Знание пространственной структуры этих соединений позволило высказать предположение, что модифицированный стероидный ингибитор связывается точно таким же образом, что и природный субстрат АД, и что гемовое железо располагается близко к метильной группе в положении 19 молекулы андрогена.⁵⁴ Интересно отметить, что ни 19-гидрокси-, ни 19-метоксипроизводные АД не способны к

такой координации.¹⁵ Таким образом, координация с гемовым железом фермента вместе с присущей 10β-(оксиран-2-ил) и -(тиран-2-ил)стероидам селективностью связывания делают эти аналоги АД высокоспецифичными ИА.

Продолжением работ по выяснению расположения гемового железа фермента при связывании со стероидным субстратом явился синтез гомологичных 19-(оксиран-2-ил)- (**63**) и 19-(тиран-2-ил)-АД (**64**).⁵⁵



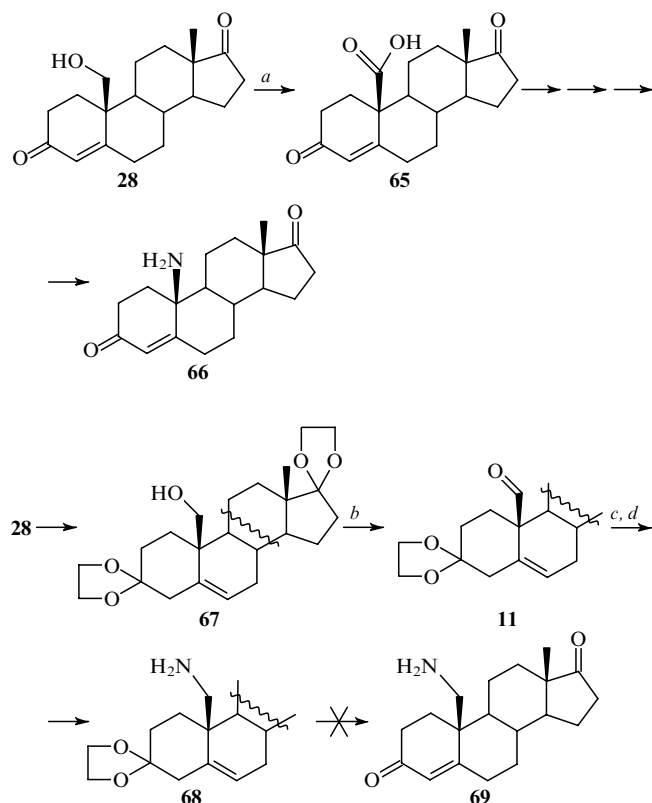
a) $\text{Me}_2\text{SCH}_2^+$ (или $\text{Me}_2\text{SOCH}_2^+$), THF, 4°C, 75%; *b)* $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}$, CH_2Cl_2 , 25°C, 20 мин; *c)* диазабициклононен (DBN), CH_2Cl_2 , 25°C, 18 ч; *d)* Ph_3PS – пикриновая кислота, PhH, Δ, 18 ч.

Методология синтеза этих соединений аналогична использованной в работе⁵² для получения 10β-(оксиран-2-ил)- (тиран-2-ил)стероидов. Исходным соединением служил 3β,17β-дигидроксиандрост-5-ен-19-аль (**61**).³⁰ В отличие от 10-формильного аналога **56**, его реакция как с диметилсульфоний-, так и с диметилсульфоксонийметилидом давала с выходом 75% хроматографически разделяемую смесь диастереомерных оксиранов (2'*R*)-**62** и (2'*S*)-**62** одного и того же состава (3:1). Такой результат авторы объясняют относительной пространственной доступностью альдегидной группы в молекуле соединения **61**. Эпоксидиолы **62** после разделения на индивидуальные диастереомеры были превращены в diketоны (2'*R*)-**63** и (2'*S*)-**63** окислением по Коллинзу с последующей изомеризацией полученных Δ⁵-3,17-дикетонов с помощью диазабициклононена. Конфигурация эпоксиды (2'*R*)-**63** установлена методом PCA. Взаимодействие этого оксирана с трифенилфосфинсульфидом и пикриновой кислотой привело с выходом 76% к тирану (2'*S*)-**64**. Аналогично, с выходом 79% из оксирана (2'*S*)-**63** получен тиран (2'*R*)-**64**. Тиранам **64** приписана *R*- или *S*-конфигурация на основании установленной стереохимии оксирановых предшественников и известной стереохимии образования тиранов.⁵⁵ Оксираны **63** и тираны **64** являются конкурентными ИА, причем тираны имеют большую активность, чем соответствующие оксираны. Как в случае оксиранов, так и тиранов, (2'*S*)-изомеры являются лучшими ингибиторами, чем (2'*R*)-диастереомеры. Константа ингибирования наиболее активного (2'*S*)-тирана (2'*S*)-**64** составила 22 нМ. Атомы кислорода и серы в молекулах оксирана (2'*S*)-**63** и тирана (2'*S*)-**83** при взаимодействии с ароматазой координируются с гемовым железом фермента аналогично соответствующим (19*S*)-диастереомерам **59** и **60**. При этом менее активный стереоизомер

проявляет меньшее сродство к гемовому железу цитохрома Р-450. Определяющим моментом для стереоселективности ингибирования является 2'-конфигурация трехуглеродной цепи при С(10).⁵⁵ Таким образом, сильное конкурентное ингибирование ароматазы и координация гетероатома в молекуле стероидного субстрата имеет место даже в тех случаях, когда атом кислорода или серы в трехчленном цикле отделен от атома С(10) метиленовой группой (ср. с данными работы⁴⁶).

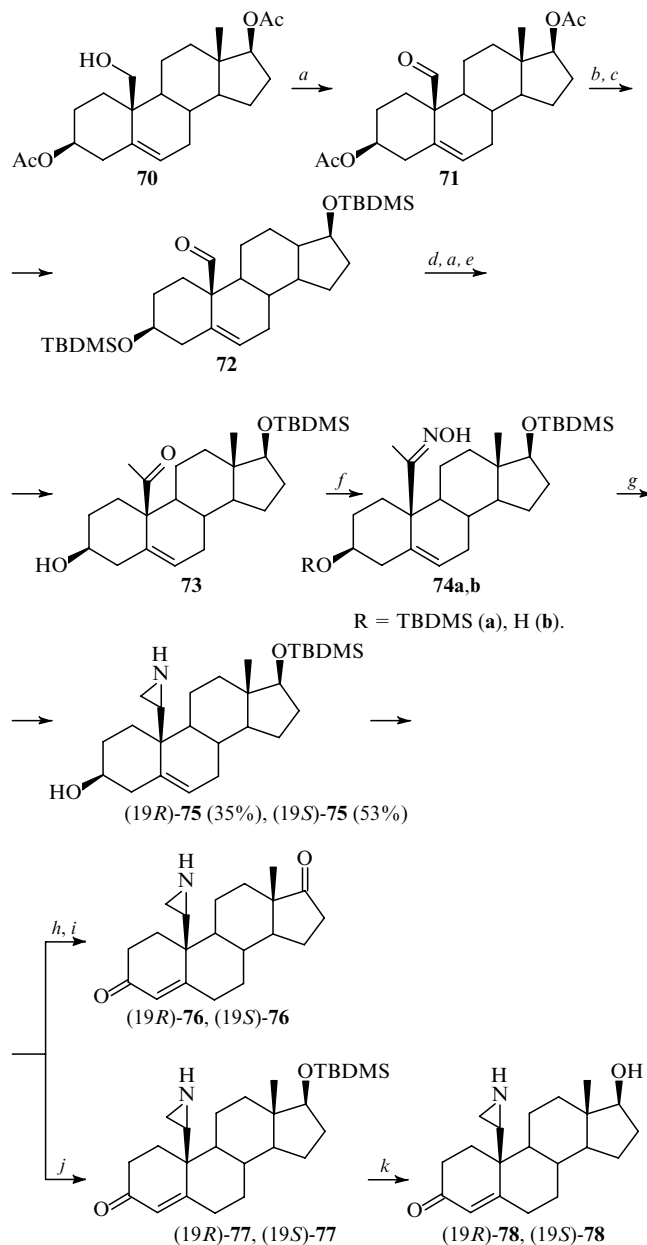
Подводя итоги рассмотрению аналогов АД, содержащих атом кислорода или серы в положениях 10 или 19, можно заключить, что наиболее активными являются серосодержащие стероиды. При этом соединения, имеющие метиленовое звено между стероидным скелетом и гетероатомом, проявляют лучшие ингибирующие свойства. Характерным для этой серии ИА является стереоселективность их взаимодействия с ферментом.

Синтез производных АД, содержащих в положении 19 азот, которые, так же как и серосодержащие стероиды, связываются за счет координации с гемовым железом фермента, описан в 1993 г. Робинсоном,⁵⁶ хотя попытки получить такого рода производные предпринимались и ранее.⁵⁷ Так, 10β-аминоэстр-4-ен-3,17-дион (**66**) был получен перегруппировкой Курциуса соответствующего производного 19-кислоты **65**. Однако все усилия получить его гомолог — 19-аминометил-АД **69** — не увенчались успехом, хотя его дикетальное производное **68** и было получено с высоким выходом исходя из 19-гидрокси-АД **28**. Соединения **66** и ацетида- и трифторацетида-производные дикетона **69** оказались слабыми ИА.⁵⁷



a) $\text{CrO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$; b) $\text{Py} \cdot \text{CrO}_3$, 93%; c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 88%;
d) Ni/Ra , EtOH, 2M NaOH, 89%.

Ключевым соединением в синтезе 10β-(азиридин-2-ил)-стероидов⁵⁶ явился оксим **74**, полученный в семь стадий из доступного 3,17-диацетата триола **70** (схема 4). Окисление соединения **70** перрутеном тетрапропиламмония в присутствии *N*-метилморфолин-*N*-оксида как соокислителя при-



a) Тетрапропиламмоний перрутеном (ТПРАП), *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO), CH_2Cl_2 , 20°C; b) 10% KOH, MeOH, 90%; c) $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiCl}$ ((TBDMS)Cl), DMF; d) MeLi, Et₂O; e) TBAF, THF; f) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Py, Δ; g) LAH, THF, Δ, 18 ч; h) HF, H₂O, EtOH, 20°C, 2.5 ч; i) $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$, CHex; j) $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$, 4-метилпиперидон; k) HF, H₂O, MeCN, 20°C, 2 ч.

вело с высоким выходом к диацетату 19-альдегида **71**, который далее был превращен в диол, а затем в бис-*трет*-бутилдиметилсилиловый эфир **72**. Метилирование альдегида **72** метиллитием проходило с количественным выходом. Окисление 19-гидрокси-19-метилпроизводного и селективное десилирование полученного 10β-ацетильного производного привело к 17-силиловому эфиру **73**. При кипячении последнего с солянокислым гидроксиламином в пиридине получена с выходом 70% смесь ключевых оксимов **74a,b**. Оксим **74b** под действием алюмогидрида лития в ТГФ превращается в смесь азиридин-2-ил-стероидов (19*R*)-**75** и (19*S*)-**75** выделенных в индивидуальном виде с выходами 35 и 53% соответственно. Затем каждый из них превращали через соответствующий диол в (19*R*)- и (19*S*)-10β-азиридин-2-ил-дикетоны **76** с выходами 39 и 41% соответственно. Из азиридинов (19*R*)- и (19*S*)-**75** через промежуточные Δ⁴-3-кетоны **77** синтезированы 17β-гидроксианалоги (19*R*)- и

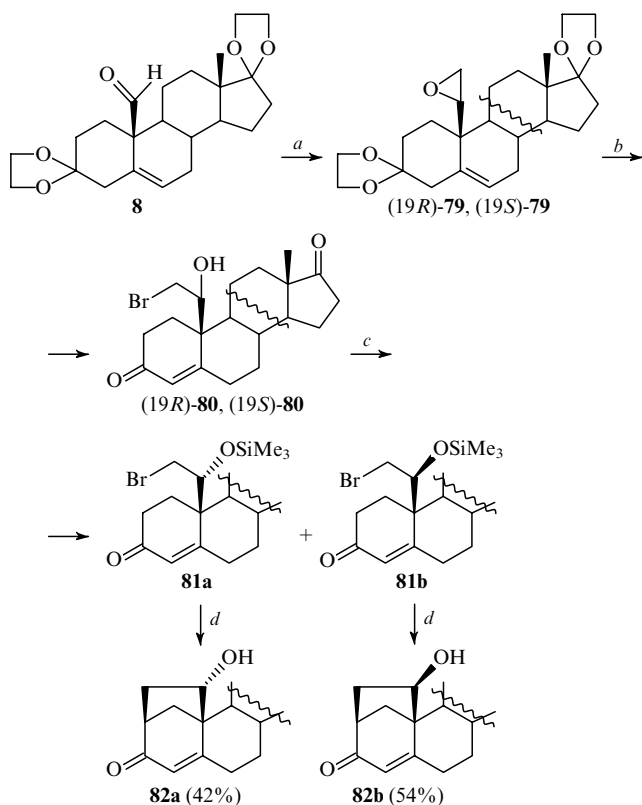
(19*S*)-**78**. Для установления стереохимии полученных соединений использовано дезаминирование диастереомеров азиридинов **76** и **78** нитритом натрия в водной уксусной кислоте в известные 10β-винилэстр-4-ен-3,17-дионы и соответствующие 17β-спирты (см. схему 4). Конфигурация азиридин-2-илстероида (19*R*)-**78** подтверждена также методом PCA.

Соединения (19*R*)- и (19*S*)-**76**, а также (19*R*)- и (19*S*)-**78** являются высокоактивными и стереоселективными ИА с константами ингибирования $K_i = 3.4$; 56.0; 30.0 и 693 нМ соответственно. 10β-Азиридин-2-илстероид (19*R*)-**76** обладает наибольшей эффективностью. Спектроскопические исследования его взаимодействия с препаратами микросомальной ароматазы указывают на координацию атома азота азиридинового цикла с гемовым атомом железа цитохрома P-450. Несколько ранее такая же координация была подтверждена и для 19-азидо-АД **22e**.¹⁷ Эти данные позволили авторам⁵⁶ утверждать, что ориентация и доступность атома азота играют важную роль в эффективной координации. Следует отметить, что N-ацетилирование соединений **76** значительно уменьшает их ингибирующую активность.⁵⁶

Недавно описанный 10β-азиридиноэстр-4-ен-3,17-дион оказался гораздо менее активным по сравнению с 10β-азиридином (19*R*)-**76**.⁵⁸

В 1991 г. опубликован синтез гидроксированных 2,19-мостиковых структур — производных АД.¹¹ Ключевым соединением являлся 10β-эпоксид **79** (смесь (19*R*)- и (19*S*)-изомеров), полученный реакцией альдегида **8** с диметилсульфонийметилдом.

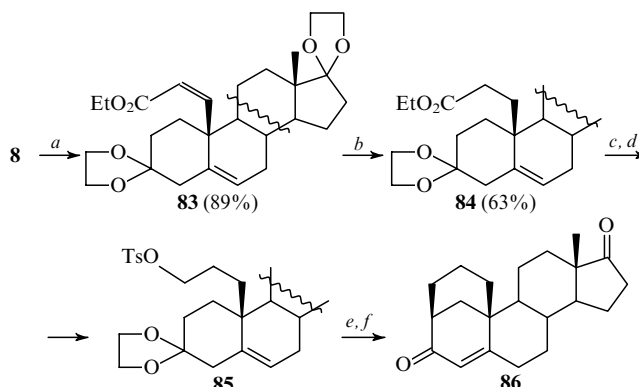
Раскрытие эпоксидного цикла и снятие кетальной защиты с помощью 48% HBr в ацетоне привело к смеси бромгидринов **80** (соотношение (19*R*)-**80**:(19*S*)-**80** = 7:1). Получение хроматографически разделяемых триметилсилильных производных **81a** и **81b** оказалось возможным при действии бис(триметилсилил)ацетамида в ДМФА. Внутримолекулярное алкилирование при C(2) с помощью бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ и последующая кислотная обра-



a) $\text{Me}_3\text{Si}^+\text{I}^-$, $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$, DMSO, THF, 98%; b) HBr, H_2O , Me_2CO ; c) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NSiMe}_3)\text{OSiMe}_3$ (BSA), DMF; d) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, HCl, THF.

ботка реакционной смеси завершают синтез диастереомерных спиртов **82a,b**.

Синтез гомолога этих мостиковых структур — diketона **86** — осуществлен в пять стадий.^{59, 60}



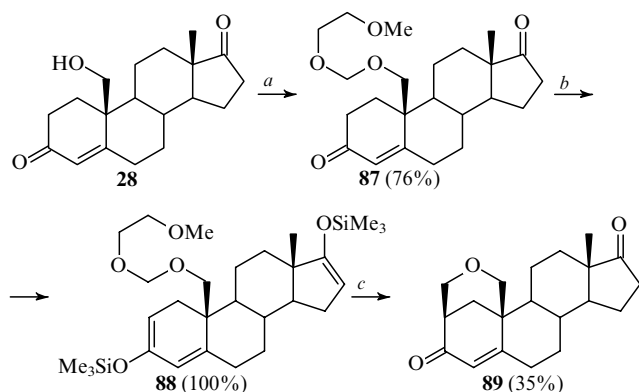
a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; b) Mg, MeOH; c) LАН, 93%;

d) TsCl , Py, 60%; e) H^+ , 60%; f) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, -78°C , 62%.

В качестве исходного соединения был использован тот же бискеталь **8**. Его взаимодействие с триэтилфосфоацетатом привело с высоким выходом к ненасыщенному производному **83**, двойную связь в котором восстанавливали магнием в метаноле. В полученном таким образом соединении **84** сложную эфирную функцию восстанавливали в спиртовую, которую затем тозилровали. Снятие 3,17-дикетальной защиты в тозилате **85** и циклизация 19-(2-тозилоксиэтил)-АД с помощью бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ приводят к конечному 2β,19-этилен-АД **86**.

Раздел, посвященный мостиковым структурам, можно завершить описанием синтеза 2β,19-метиленокси-АД **89**.

Полученный из 19-гидроксиметил-АД **28** метоксиситоки-метилловый (МЕМ) эфир **87** был превращен в гомоаннулярный силиловый эфир диенола **88**. Последний в условиях катализа кислотой Льюиса претерпевал внутримолекулярное алкоксиалкилирование при C(2) с участием ацетального атома углерода МЕМ-защитной группировки, что привело к образованию мостикового стероида **89**. Интересно отметить, что МЕМ-эфирная группа в этих превращениях выполняла роль одновременно и защитной группировки, и реагента.



a) $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 20°C , 20 ч;

b) LDA, Me_3SiCl , THF, -20°C , 0.5 ч; c) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -20°C , 0.5 ч.

Недавно запатентованы серосодержащие аналоги стероида **89**.⁵⁹

2β,19-Мостиковые стероиды **82a,b**, **86** и **89** оказались достаточно активными ИА.^{11, 59–61} Некоторую активность проявили и бромгидрины **80** (см. табл. 1).¹¹

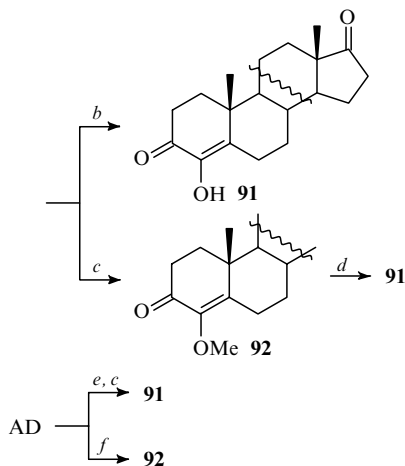
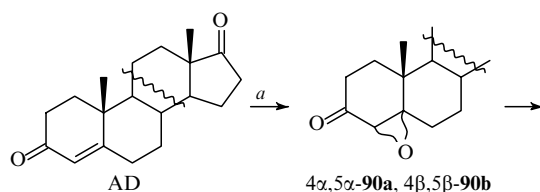
2. 4-Замещенные андростаны

Из всех замещенных андростанов и, в частности, замещенных в положении 4, наиболее известным и широко изученным является 4-гидроксиандрост-4-ен-3,17-дион (4-ОНА) (**91**). Первоначально он был описан в 1977 г.⁶² как конкурентный ИА. Позднее было показано, что он представляет собой суицидальный ИА, константа ингибирования которого составляет по разным данным от 1 до 50 нМ.^{19, 55, 62–64} Этот стероид является основой одного из немногих (если не единственного) препаратов — стероидных ингибиторов ароматазы, — уже применяющихся в клинической практике.⁶⁵ Под названием форместан он разработан для лечения гормонозависимого рака молочной железы у пациенток постклимактерического периода.^{8, 15, 48, 66–71}

Все описанные синтезы 4-ОНА **91** осуществлены в основном в результате катализируемого либо кислотой, либо основанием раскрытия 4,5-эпоксидов **90a,b**. Их, в свою очередь, получают обработкой АД пероксидом водорода в щелочной среде.

Эпоксидирование стероидных сопряженных кетонов — хорошо известная реакция. В случае Δ^4 -3-кетонов она приводит к смеси 4 α ,5 α - и 4 β ,5 β -окисей с преобладанием последней. Условия проведения реакции практически не изменились с момента опубликования работы Байбла⁷² в 1957 г. Общие выходы, однако, были достаточно низкими и, кроме того, плохо воспроизводимыми. Различные варианты проведения этой реакции не привели к существенному увеличению выходов,^{73–75} хотя в 1992 г. описано получение эпоксидов **90a** и **90b** в соотношении 1 : 5 с общим выходом 90%.⁴⁸

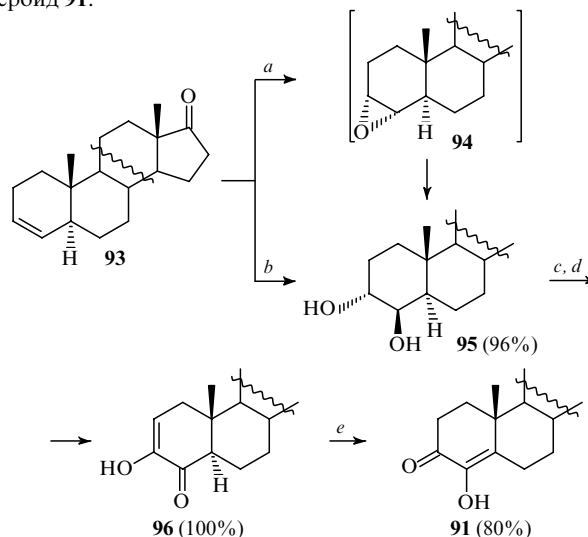
Раскрытие эпоксидного цикла в соединениях **90a,b** приводит к 4-гидроксизамещенному АД **91** с выходом до 50%.^{14, 48, 74–78} Стероид **91** был также получен с удовлетворительным выходом раскрытием изомерных эпоксидов **90a,b** с образованием эфира **92** и гидролизом последнего.¹³ Перегруппировка эпоксидов **90a,b** в присутствии эфира трехфтористого бора в бензоле приводит после хроматографической очистки от побочных продуктов (в частности, А-нор-3-кето-5 α -альдегида) к конечному стероиду **91** с выходом 34%.¹⁴ Описан также синтез эфира **92** с выходом 25%



a) H_2O_2 , OH^- ; b) AcOH , H_2SO_4 , или Me_2CO , H_2O , H_2SO_4 , или HF , Py , или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhH ; c) MeOH , NaOH , 62%; d) HCl , диоксан, Δ , 53%; e) OsO_4 , H_2O_2 , Bu^tOH , 20°C; f) $\text{OIC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, MeOH , KOH , 25%.

действием на АД *o*-иодозилбензойной кислоты и щелочи в метаноле.⁷⁹ Следует упомянуть и предложенный недавно способ получения 4-ОНА **91** (выход 47%) гидроксильрованием АД $\text{OsO}_4\text{--H}_2\text{O}_2$ с последующей дегидратацией образующейся смеси 4,5-диолов в щелочной среде.⁷⁰

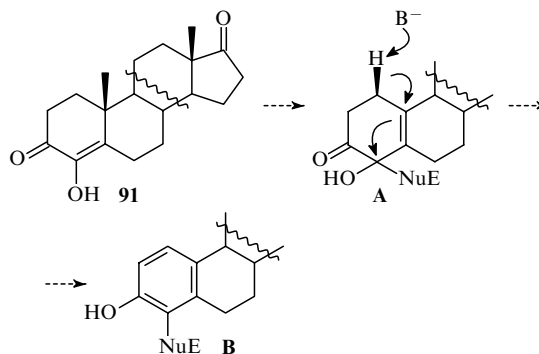
Введение 4-ОНА **91** в медицинскую практику и продолжающийся рост работ по изучению топографии активного центра ароматазы с использованием различных аналогов 4-ОНА **91** (см., например,^{80, 81}) стимулирует поиск альтернативных эффективных способов его получения. Примером тому может служить одна из последних работ⁸², в которой предложен новый подход к синтезу 4-ОНА **91**, основанный на окислении легкодоступного 5 α -андрост-3-ен-17-она (**93**). Последний получают восстановлением АД цинком в уксусной кислоте.⁸³ Обработка стероида **93** генерируемой *in situ* надмуравьиной кислотой приводит с выходом 96% к *транс*-диаксиальному диолу **95**. При проведении окисления андростенона **93** в хлористом метиле единственным обнаруженным и выделенным продуктом реакции был 3 α ,4 α -эпоксид **94**. Дальнейшее окисление диола **95** диметилсульфоксидом, активированным трифторуксусным ангидридом, дает с количественным выходом гидроксикетон **96**. Последний под действием основания изомеризуется в конечный стероид **91**.



a) H_2O_2 , HCO_2H , CH_2Cl_2 , 20°C, 6 ч; b) H_2O_2 , HCO_2H , 20°C, 1 ч; c) DMSO , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, -60°C , 3 ч; d) Et_3N , -60°C , 15 мин; e) NaOMe , 20°C, 1 ч.

Высокие выходы на всех стадиях синтеза и доступность исходного стероида **93** (авторы предполагают использовать в дальнейшем смесь 5 α - и 5 β -изомеров) свидетельствуют о перспективности этого подхода.

Механизм ингибирующего действия 4-ОНА **91** на ароматазу до конца не выяснен. Ковей²⁴ предложил инактивационный механизм, включающий образование ковалентной связи



Nu — нуклеофил, E — фермент.

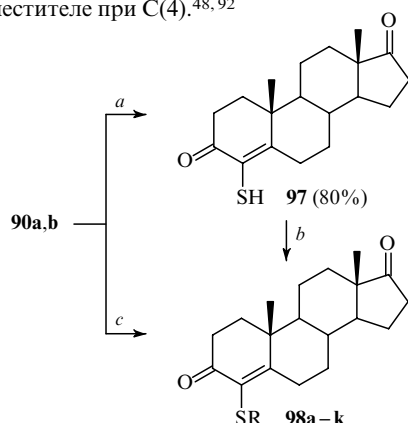
между ферментом и положением 4 стероидного субстрата, что приводит к изменению направления конечной стадии элиминирования. В ферментсвязанном интермедиате **A** вместо нормально уходящего нуклеофила фермента происходит протонирование гидроксильной группы в положении 4 субстрата и ее отщепление в виде молекулы воды.

После ароматизации кольца А стероида с образованием структуры **B** происходит инактивация фермента, который уже не может «сбросить» стероидный субстрат. С целью изучения механизма действия 4-ОНА **91** и получения более эффективных ИА было синтезировано большое число его аналогов. Так, описан 6 α -метильный аналог, полученный гидролизом соответствующего 4,5-эпоксида в смеси уксусной и серной кислот.⁸⁴ 4-Ацетокси-АД^{63, 64, 85} проявил определенные ингибирующие свойства, в то время как 4-метокси-АД **92** был неактивен.⁷⁴ В то же время в работе, опубликованной в 1996 г., указано, что 4-метокси-АД **92** в опытах *in vitro* подавляет пролиферативную активность раковых клеток.⁸⁶

Хотя 4-ОНА **91** — активный ИА, из-за легкости глюкуронидирования он обладает малой биодоступностью и продолжительностью действия и активен *in vivo* только при подкожном введении.^{67, 87, 88} Отсюда понятно стремление исследователей получить и изучить его различные аналоги. Кроме всего прочего, такие работы имели целью определить структурные требования, необходимые для дизайна новых ИА.

Среди аналогов форместана **91** значительное место занимают 4-алкилтио- и 4-арилтио-АД. Так, в 80-х годах некоторые соединения этого типа — **98a–e** — были получены^{89, 90} раскрытием эпоксидов **90a, b** соответствующими тиольными реагентами. Все они оказались эффективными конкурентными ИА с K_i от 36 до 73 нМ.⁹⁰ Было показано, что для сохранения хорошей ингибирующей активности длина цепи при С(4) алкилтиоаналогов таких стероидов не должна превышать трех углеродных атомов.⁹⁰ 4-Фенилтио-АД **98d** в экспериментах на крысах в дозе 25 и 50 мг/кг/день ингибировал рост опухоли молочной железы.⁹¹

Раскрытием эпоксидов **90a, b** тиоуксусной кислотой в диоксане с высоким выходом синтезирован тиол **97**. Его последующее алкилирование различными функционализированными галоидными алкилами привело к получению серии 4-алкилтио-АД **98f–k**, содержащих гетероатомы в заместителе при С(4).^{48, 92}



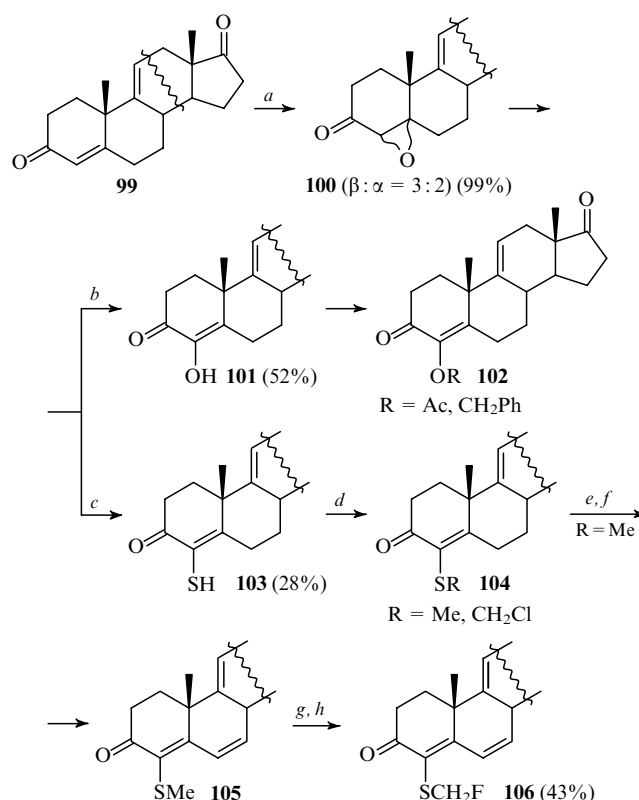
a) AcSH, диоксан, MeOH, HCl; b) RX, Bu^tOK, THF; c) RSH; R = Me (a), Et (b), Pr (c), Ph (d), CH₂Ph (e), CH₂F (f), CH₂Cl (g), CHF₂ (h), CH₂CN (i), CH₂OMe (j), CH₂SMc (k).

4-Тиозамещенные **98f–h** были сравнимы по активности с 4-ОНА **91** (табл. 2). При этом диформетильный аналог **98h** оказался обратимым ИА, а фтор- и хлорметилированные соединения **98f** и **98g** — суицидальными ИА с K_i = 30 нМ. Авторы⁴⁸ приводят для 4-ОНА **91** величину K_i , равную 27 нМ. Соединение **98f** по активности *in vivo* сравнимо с 4-ОНА **91** и, подобно последнему, неактивно при оральном введении.⁴⁸ Интересно, что для этих аналогов, как и для

Таблица 2. Данные по ингибированию *in vitro* ароматазы из плаценты человека 4-замещенными андростанами.

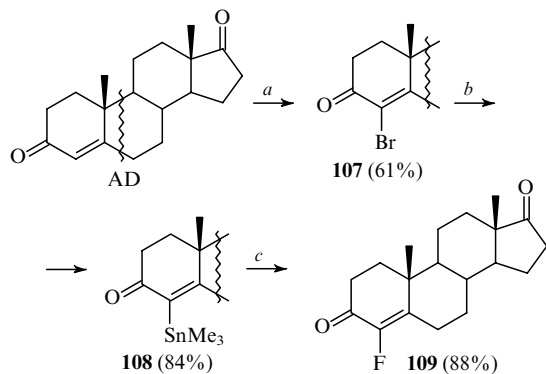
R	Наличие $\Delta^{9(11)}$ двойной связи	K_i , нМ	IC ₅₀ , нМ	Ссылки
OH (91)	—	10–37		31
		27		48, 123
		50		55
		67		124
			43.7	9
OPh (176)	—	412		80
NH ₂ (112)	—	37		15
SH (103)	+	72		48
SCH ₂ Cl (98g)	—	30		48
SCH ₂ Cl (104)	+	27		48
SCH ₂ F (98f)	—	30		48
SCH ₂ CN (98i)	—	169		48

19-серосодержащих стероидов **40a–o** наличие дополнительной 9(11)-двойной связи в молекуле не сказывается на сродстве и ингибирующей активности по отношению к ароматазе. Аналогичный вывод следует из работ^{48, 88} по биохимическому изучению ряда 4-алкил-(арил)тио- $\Delta^{9(11)}$ -АД **102–106**, синтез которых приведен ниже. Из этого ряда соединений наиболее активным (K_i = 27 нМ⁴⁸) является стероид **104** (R = CH₂Cl).



a) H₂O₂, NaOH, CH₂Cl₂, MeOH, 4°C, 1 ч; b) H₂SO₄, AcOH, 4 ч, 20°C; c) AcSH — диоксан, MeOH, HCl; d) RX, Bu^tOK, THF; e) HC(OEt)₃, EtOH, *p*-TsOH; f) хлоранил; g) MCPBA; h) DAST, CHCl₃, Δ .

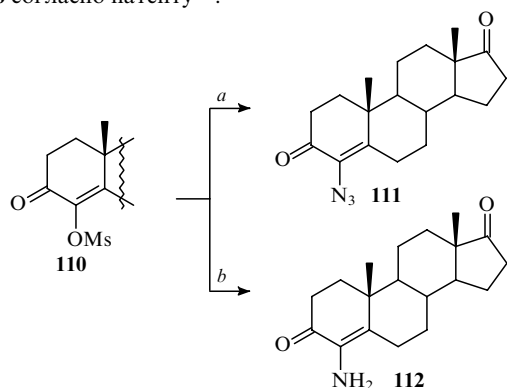
Были получены и изучены в качестве ИА и другие 4-замещенные АД. Так, недавно описан синтез 4-фтор-АД **109** из 4-бром-АД **107**.⁹³ Катализируемое тетраakis(трифенилфосфин)палладием превращение бромидов **107** под действием гексаметилдистаннана в 4-триметилстанилированный стероид **108** и его последующая обработка цезий(фтор)сульфатом привели с высоким выходом к 4-фтор-АД **109**.



a) Br_2 , AcOH , $\triangle$, -30°C ; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, PhMe ; c) FOSO_3Cs , CH_2Cl_2 , MeOH , N_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$.

По своей ингибирующей активности 4-фтор-АД **109** сравним с 4-ОНА **91**, однако возможность его применения ограничена плохой биодоступностью.⁹⁴ Имеются патентные данные о синтезе 4-хлор-АД.⁹⁵

Из других 4-замещенных АД можно упомянуть 4-азидо-АД **111** и 4-амино-АД **112**, полученные из 4-мезилокси-АД **110** согласно патенту⁹⁶.



a) NaN_3 , H_2O , 60°C , 1 ч; b) NaN_3 , 100°C , 1.5 ч.

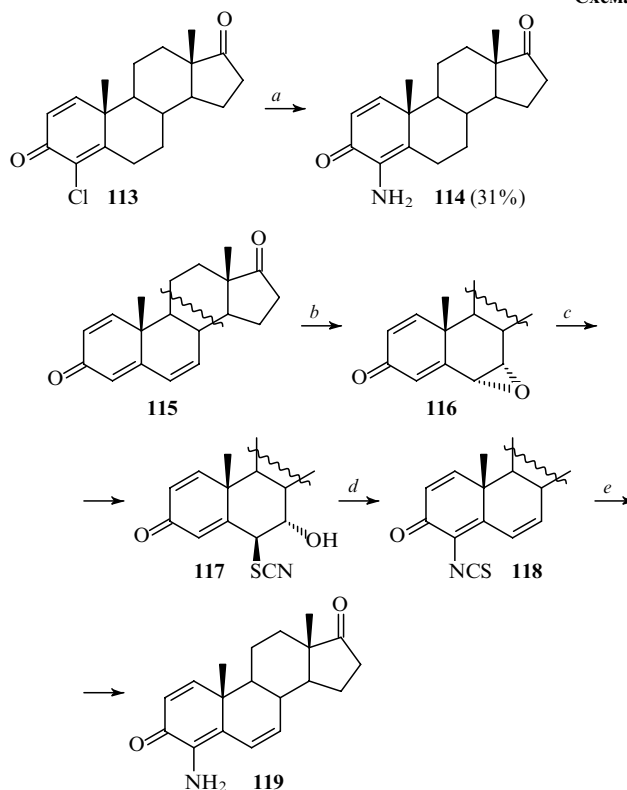
Особый интерес представляют высокоактивные 4-аминозамещенные андростендионы **114** и **119**. Один из них — 4-аминоандроста-1,4,6-триен-3,17-дион (**119**) — оказался эффективным ИА, предложенным для лечения рака молочной железы. Под названием «атаместан» запатентован более чем в десяти странах. Атаместан является необратимым ингибитором биосинтеза эстрогенов *in vitro* и *in vivo*.^{102–105}

4-Аминоандроста-1,4-диен-3,17-дион (**114**) получен аммонолизом соответствующего 4-хлорпроизводного **113**⁹⁵ в диоксане (схема 5).

Ключевым соединением в синтезе минаместана **119** послужил оксиран **116**, полученный селективным эпоксицированием триендиона **115**. Его реакция с тиоцианатом калия привела к 6-тиоцианатному производному **117**. Нагревание последнего в ДМФА дало 4-изотиоцианат **118**, щелочной гидролиз которого привел к целевому 4-аминотриендиону **119** (см. схему 5).¹⁰⁰ 6- и 7-Замещенные аналоги последнего описаны в патенте¹⁰¹.

Изучение взаимосвязи структуры и действия выявило увеличение скорости и селективности ингибирования ароматазы при введении дополнительных 1,2- и 6,7-двойных связей в молекулу 4-амино-АД **112**.⁹⁸ Стероиды **114** и **119** — высо-

Схема 5



a) 30%-ный NH_4OH , диоксан, 24 ч; b) $2 \text{ KSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ — фосфатный буфер, Me_2CO , $5-10^\circ\text{C}$, 15 мин; c) KSCN ; d) DMF , $110-135^\circ\text{C}$, 1.5 ч; e) диоксан — H_2O , 35% NaOH , 0.5 ч.

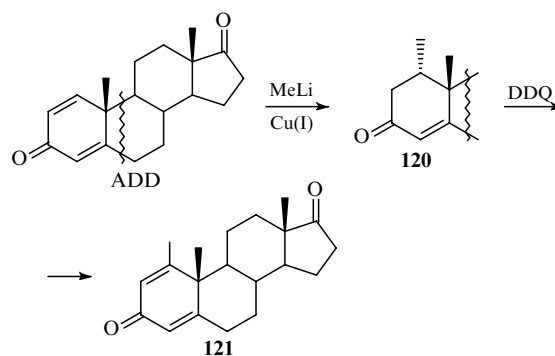
коэффетивные ИА *in vivo* как при подкожном, так и оральном введении, обладающие противоопухолевой активностью.^{9, 81, 97–99}

Таким образом, большинство описанных 4-замещенных АД являются высокоактивными необратимыми ИА с K_i в интервале 30–200 нМ.¹⁰⁰

3. 1-Замещенные андростаны

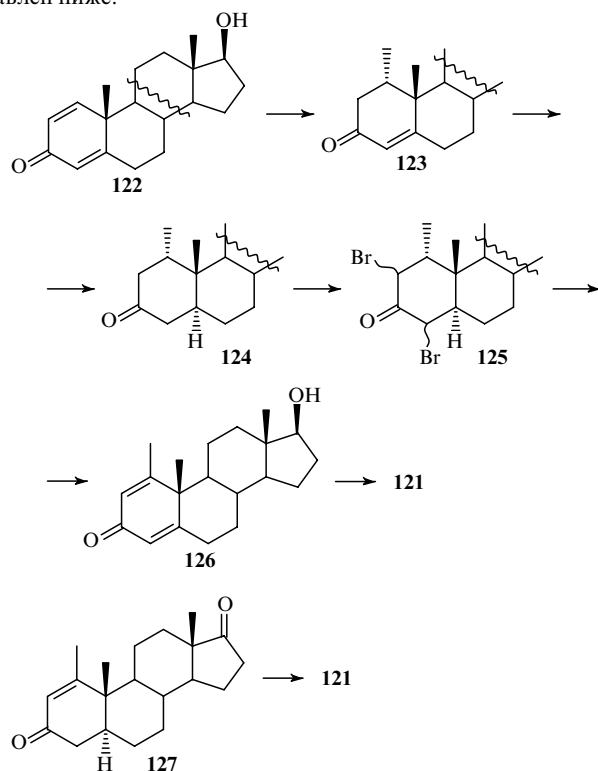
Наиболее значимым и, пожалуй, единственным ингибитором ароматазы этого ряда стероидов является 1-метиландроста-1,4-диен-3,17-дион (**121**). Он получен в 1983 г.¹⁰² и под названием «атаместан» запатентован более чем в десяти странах. Атаместан является необратимым ингибитором биосинтеза эстрогенов *in vitro* и *in vivo*.^{102–105}

Исходным соединением для синтеза атаместана **121** служит андроста-1,4-диен-3,17-дион (АДД или ADD). Для получения из него целевого соединения **121** необходимо решить две принципиальные задачи: ввести метильную группу в положение 1 стероидного скелета и регенерировать 1,2-двойную связь в образующемся 1α -метил- Δ^4 -3-кетопроизводном **120**. Первая задача решается селективным 1,4-присоедине-



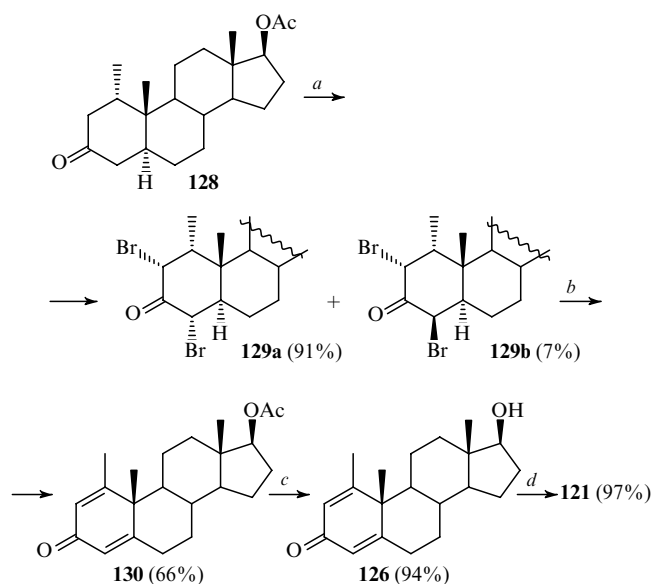
нием к АДД металлоорганических соединений, например, метиллитийкупратов.¹⁰⁶ Однако 1,2-дегидрирование Δ^4 -3-кетостероида **120** с помощью 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) лимитировано как высокой стоимостью этого реагента, так и образованием в качестве побочного продукта 4,6-дегидропроизводного.^{107, 108}

В ранних патентах фирмы «Schering AG» заявлены способы получения атаместана **121** либо окислением его 17 β -гидроксипроизводного **126**,¹⁰² либо микробиологическим дегидрированием 1-метил- Δ^1 -5 α -производного **127** с выходом до 65%.^{109, 110} Получение соединений **126** и **127** представляет собой многостадийный процесс, протекающий с неудовлетворительными выходами. В общем виде он представлен ниже:



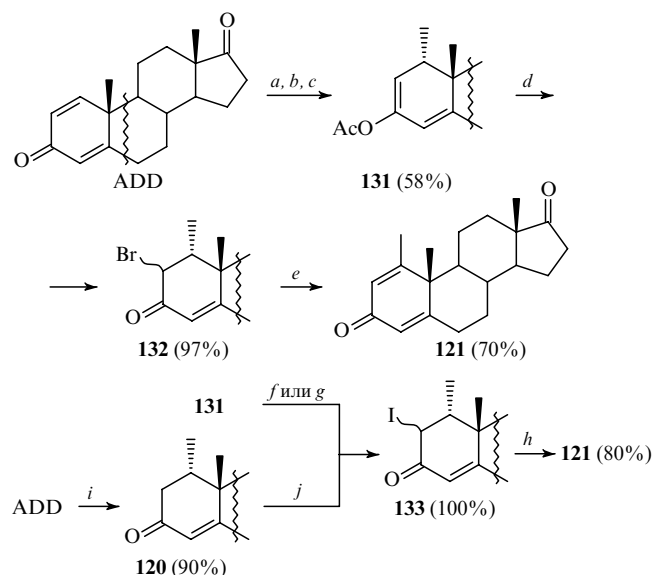
Так, в 1 α -метильном производном **123**, полученном из диенона **122**,¹⁰⁶ восстанавливают 4,5-двойную связь и образующееся соединение **124** бромруют в 2,4-дибромстероид **125**. Отщепление двух молекул HBr от дибромиды **125** приводит к диенону **126**.^{111, 112} Окисление 17 β -гидроксильной группы в соединении **126** дает целевой продукт **121**. Особенностью этой схемы является то, что имеющиеся в промежуточных соединениях 4,5-двойную связь восстанавливают, а впоследствии регенерируют вместе с 1,2-двойной связью. К числу недостатков схемы можно отнести образование нежелательного побочного продукта — 17 β -гидрокси-1 α -метиландроста-4,6-диен-3-она и необходимость длительной хроматографической очистки на стадии дегидробромирования. Тем не менее недавно эта же схема была применена¹¹³ для получения атаместана **121** из ацетата 1 α -метилдигидротестостерона (**128**)¹¹⁴ с приемлемыми выходами на всех стадиях.

Полученные на стадии дибромирования эпимерные дибромиды **129a,b** выделены в индивидуальном состоянии и их конфигурация установлена методом ЯМР ¹H. Дегидробромирование соединений **129a,b** с помощью карбоната лития и бромида лития протекает, однако, с выходом лишь 66%. О побочных продуктах упоминания нет. Полученный дезацетилированием 17 β -ацетоксипроизводного **130** спирт **126** был окислен системой перрутат тетраизопропиламмония — *N*-метилморфолин-*N*-оксид в атаместан **121** с количественным выходом. Общий выход составил 60%.¹¹³



a) 2 экв. Br₂, 4N HBr, AcOH, THF, 50°C, 0.5 ч; b) LiBr, Li₂CO₃, DMF, 80°C, 18 ч; c) MeOH, NaOH, Δ , 1.5 ч; d) TPAP—NMO, CH₂Cl₂, 20°C.

Запатентован более короткий, эффективный и не требующий применения хроматографических методов способ получения атаместана **121**.¹¹⁵



a) MeLi, CuI, Cl(CH₂)₂Cl, -30 $\rightarrow$ 0°C; b) Ac₂O, Cl(CH₂)₂Cl, 20°C; c) NH₄Cl, H₂O, 20°C; d) 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2-он (дибромантин), диоксан, H₂O, 20°C; e) MgO, DMF, 110°C, 2 ч; f) NaOAc, ICl, Me₂CO, -10°C, 99% (2 β -I-изомер); g) (CH₂CO)₂NI, абс. MeOH, N₂, 20°C, 55% (2 α -I-изомер); h) Li₂CO₃, DMF, 130°C, 1.5 ч; i) Me₃Al, 1–5 мол.% CuBr, Me₃SiCl, THF—PhMe, 20°C; j) I₂, CuO, лед. AcOH, N₂, 60°C, 24 ч.

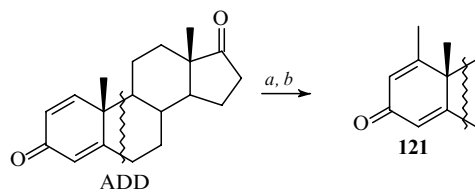
Промежуточный 1 α -метиленолят, образующийся при 1,4-присоединении диметиллитийкупрата к АДД, при действии уксусного ангидрида превращается в кристаллический диенолацетат **131**. При бромировании последнего дибромантином в водном диоксане была получена смесь эпимерных 2 ξ -бром-1 α -метиландрост-4-ен-17-онов (**132**) с преобладанием 2 β -изомера. Дегидробромирование бромкетона **132** оксидом магния привело с выходом 70% к целевому продукту **121**.

Вариантом описанного выше способа является дегидро-иодирование 2-иодпроизводного **133**.¹¹⁶ Оно образуется с

количественным выходом из диенолацетата **131** и монохлорида в ацетоне. При использовании *N*-иодсукцинимиды выход иодида **133** снижается до 55%. 2-Иодпроизводное **133** получено также иодированием 1 α -метил- Δ^4 -3-кетона **120** элементарным иодом в ледяной уксусной кислоте. Дегидроиодирование гладко осуществлено при кипячении иодпроизводного **131** с карбонатом лития в ДМФА.

Еще одним способом получения полупродукта **120** в синтезе атаместана **121** явилось использование на стадии введения 1 α -метильной группы в АДД триметилалюминия в присутствии каталитических количеств (1–5 мол.%) солей одновалентной меди.¹¹⁷ Различные варианты этого подхода, в частности, использование кислот Льюиса для ускорения реакции и подавления конкурентного 1,2-присоединения, а также механизм подобного типа реакций на примере стероидных 1,4-диен-3-онов и 1-ен-3-онов подробно обсуждены в работе¹¹⁴. Так, показано, что в присутствии эквимольных количеств триметилхлорсилана и каталитических количеств бромид меди(I) присоединение триметилалюминия к АДД протекает селективно по типу 1,4-присоединения, причем выход 1 α -метиландрост-4-ен-3,17-диона **120** достигает 90%.

Наконец, запатентован¹¹⁸ одностадийный способ получения атаместана **121** из АДД. Он заключается в последовательной обработке АДД раствором триметилалюминия в гексане и стехиометрическим количеством стерически затрудненного фенола в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната никеля(II). Выход стероида **121** составил 42%.



a) Me_3Al , *n*- C_6H_{14} ; b) 3,5-(Bu^t) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$, EtOAc, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, 58°C, 2 ч.

Имеются патентные данные о получении 15 α -алкилланогов атаместана^{107, 119, 120} и 1 β ,2 β -циклопропа-4-ОНА.¹²¹

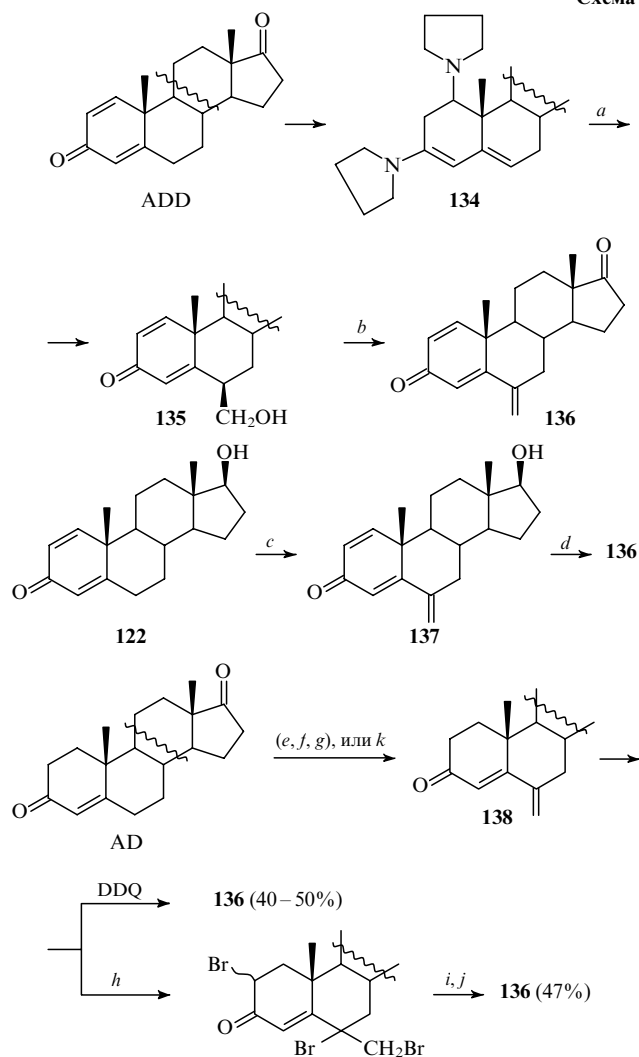
4. 6-Замещенные андростаны

Наиболее известным ингибитором ароматазы из числа 6-замещенных андростанов является 6-метиленадроста-1,4-диен-3,17-дион (**136**), разработанный в конце 80-х годов. как противораковый препарат под названием «экземестан». Он представляет собой орально активный необратимый селективный ИА.^{9, 122–124} По некоторым данным¹²⁴ экземестан **136** в 2.5 раза активнее форместана **91**.

Экземестан может быть получен как из АД, так и из АДД (схема 6). Ключевой стадией синтеза является метилирование исходного стероида в положение 6. При использовании в качестве исходного соединения АД метиленовую группу в положение 6 вводят прямым метилированием 3-кето-4,5-дегидростероида по методу Аннена и Вихерта.¹²⁵ Выходы на этой стадии не превышают 45%. Второй, и последней, стадией является 1,2-дегидрирование 6-метилена-АД **138** либо кипячением с DDQ в безводном диоксане, либо длительным кипячением с диоксидом селена в *трет*-бутиловом спирте. Вторая стадия осуществлена с выходами 40–50%.¹¹⁷ Таким образом, общий выход экземестана при использовании этой схемы синтеза составлял лишь 20–25%. Эта схема требует длительной хроматографической очистки продуктов на обеих стадиях и использования дорогостоящего реагента — DDQ. Запатентован улучшенный способ синтеза стероида **136**, который, хотя и включает большое число стадий, но проходит с образованием только кристаллических промежуточных продуктов и пригоден для использования в больших масштабах. Способ заключается во взаимодействии эфира 3,5-диен-3-ола, получаемого из АД, с формаль-

дегидом и амином по реакции Манниха (см. схему 6). 6-Метиленастероид **138** получают с выходом >70%. Затем соединение **138** бромруют бромом в уксусной кислоте. Дегидробромирование полученного таким образом трибромида осуществлено в две стадии. Сначала регенерируют 6-метиленовую группу обработкой трибромида иодидом натрия в ацетоне. Полученный 2-бром-6-метиленастероид (не показанный на схеме 6) без очистки повторно дегидробромируют при кипячении с солями лития в ДМФА, что приводит к экземестану **136** с выходом 47% в расчете на две последние стадии.¹²⁶

Схема 6



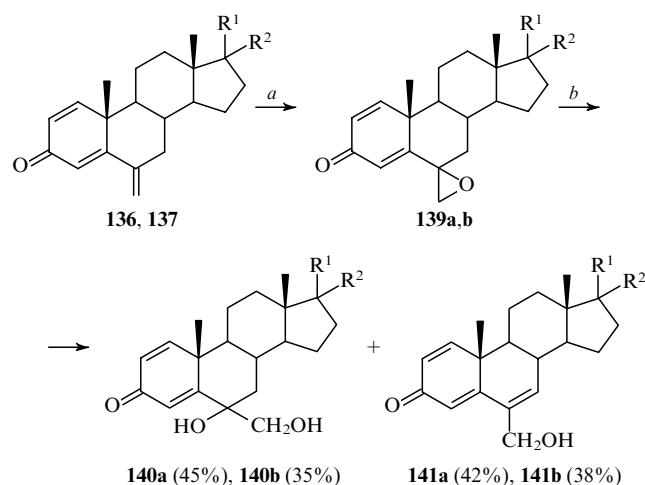
a) HCHO , PhH , EtOH, 90%; b) MeOH , HCl , 20°C, 5 ч, 80%; c) HCHO , $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$, Am^tOH , 131°C, 31%; d) CrO_3 , H_2SO_4 , 79%; e) $\text{HC}(\text{OEt})_3$, *p*-TsOH, THF–EtOH, 40°C, 2 ч; f) PhNHMe , HCHO , 40°C, 2 ч; g) конц. HCl , 1 ч, 73%; h) Br_2 , Et_2O , HBr , AcOH, 2–3°C, 84%; i) NaI , Me_2CO , Δ , 15 мин; j) Li_2CO_3 , LiCl , DMF, 120°C, 2.5 ч; k) $\text{H}_2\text{C}(\text{OR})_2$, POCl_3 , CHCl_3 , NaOAc , Δ , 40–50%.

3-Кето-1,4-дегидростероиды использованы для получения экземестана **136** в двух подходах (см. схему 6). Метод прямого γ -метиленирования, применимый к широкому набору субстратов,¹²⁵ оказался непригодным для АДД. Однако 17 β -гидроксипроизводное **122**, являющееся доступным промышленным сырьем, способно вступать в реакцию Манниха. Получающийся при этом с выходом 31% продукт реакции **137** окисляют в экземестан **136**.¹²⁷ Наконец, непосредственно АДД использован как исходное вещество для введения 6-метиленовой группы через 1,3-дипирролидиновое производное **134**, которое стандартными методами пре-

вращено в 6 β -гидроксиметилстероид **135**.¹²⁸ Дегидратацией последнего с выходом 80% получен экземестан **136**.¹²⁹

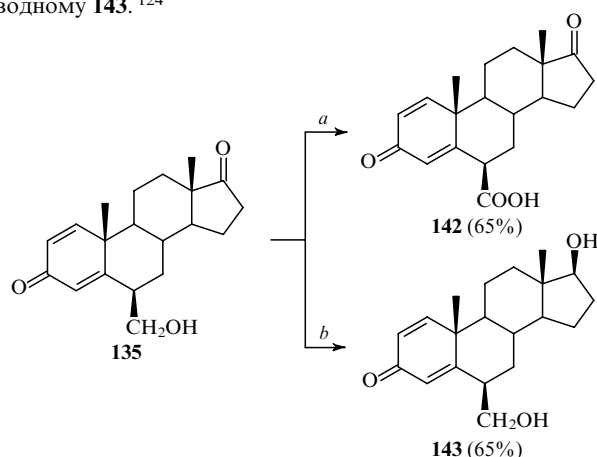
Синтезирована серия аналогов экземестана, модифицированных по положению 6, и его 17 β -гидроксипроизводных с целью изучения взаимосвязи «структура – активность».¹²⁴ Одной из причин проведения такого исследования были экспериментальные данные о широком наборе метаболитов экземестана **136**. Дизайн его аналогов основывался на гипотезе, согласно которой в процессе метаболизма экземестана происходит модификация не только кетогруппы при С(17), но и экзоциклической двойной связи.¹²⁴

Ниже представлен синтез аналогов экземестана **136**. Эпоксидированием либо экземестана **136**, либо его 17 β -гидроксипроизводного **137** пероксидной кислотой получены эпимерные смеси спирооксиранов **139a,b** соответственно. Их последующий гидролиз водной хлорной кислотой привел к 6-гидроксиметил-1,4,6-триенам **141a,b** наряду с эпимерными 6-гидрокси-6-гидроксиметилпроизводными **140a,b**.¹²⁴



$R^1, R^2 = O$ (**136, 139a – 141a**); $R^1 = \beta\text{-OH}, R^2 = H$ (**137, 139b – 141b**);
a) MCPBA, CH_2Cl_2 , 20°C, 48 ч, 80%; b) HClO_4 , THF, 20°C, 3 ч.

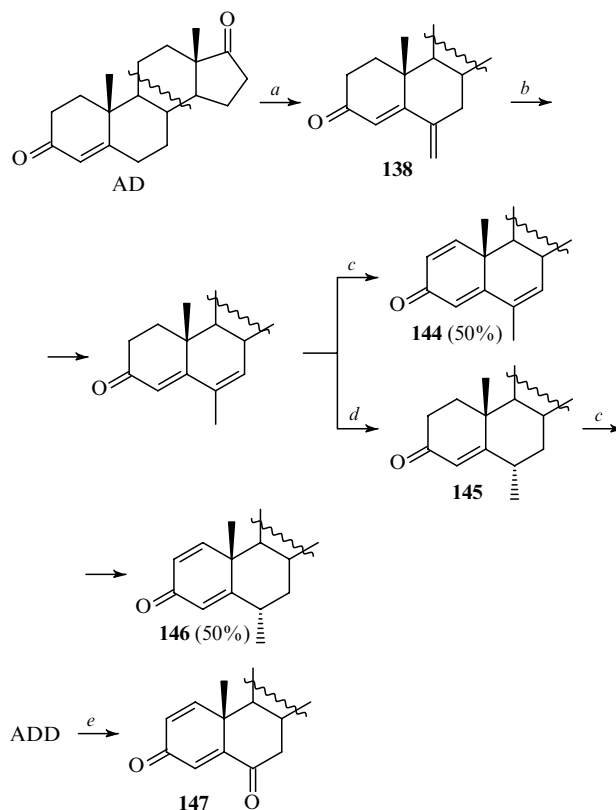
Окисление 6 β -гидроксиметил-АД **135** по Джонсу приводит к 6 β -карбокси-АД **142**, а селективное восстановление diketона **135** боргидридом натрия — к 17 β -гидроксипроизводному **143**.¹²⁴



a) CrO_3 , H_2SO_4 ; b) NaBH_4 , MeOH.

Осуществлен также синтез серии 6-метилзамещенных АД и АДД. Так, 6-метил-АД **138** изомеризовали над Pd/C в 4,6-дегидро-6-метилный аналог. Его дегидрирование с помощью DDQ приводило с выходом 50% к 1,4,6-триену **144**, а восстановление над Pd/C в присутствии циклогексена в качестве донора водорода давало 6 α -метил-АД **145**. Последний далее дегидрировали в 6 α -метил-1,4-диеновый стероид

146. Наконец, окислением АДД кислородом в присутствии щелочи получали андроста-1,4-диен-3,6,17-трион (**147**).¹²⁴ Имеются патентные данные о получении 2-фторпроизводного экземестана.¹³⁰



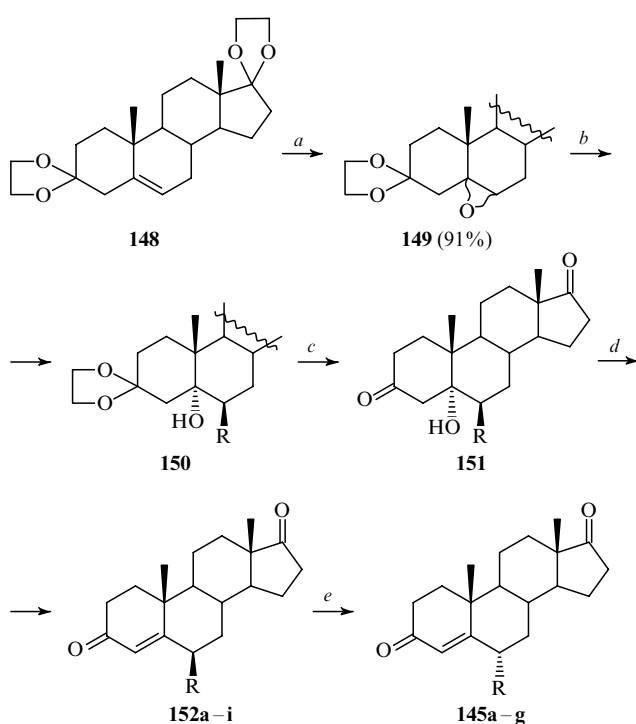
a) $\text{CH}_2(\text{OEt})_2$, POCl_3 , CHCl_3 , 60%; b) 5% Pd/C, EtOH, Δ , PhCH_2OH , 90%; c) DDQ, диоксан, Δ , 15 ч; d) Pd/C, циклогексен, 60%;
e) O_2 , KOBu^t , Bu^tOH , 15%.

Экземестан **136** является высокоселективным необратимым ИА. Необратимую природу ингибирования объясняют¹²³ присутствием в молекуле экземестана 1,2-двойной связи; соответствующие 1,2-гидрированные аналоги представляют собой обратимые ИА. Этим же, а не фармакокинетическими свойствами, объясняется пролонгированный эффект экземестана в организме.¹²³

Ни один из синтезированных аналогов экземестана не обладает активностью *in vitro*, превышающей или равной его активности. Так, активным *in vitro* является 17 β -гидроксипроизводное **137**, но оно в 2.6 раза менее активно, чем соединение **136**. Модифицированные по С(6) аналоги экземестана с 17-кетогруппой по ингибирующей активности располагаются в следующий ряд: 6-метил- (**136**) > 6-спирооксиран- (**139a**) > 6 β -гидроксиметил- (**135**) > 6-гидрокси-6-гидроксиметил- (**140a**) > 6 β -карбоксипроизводное (**142**). 17 β -Гидроксианалоги некоторых из упомянутых соединений, например, **139b**, **140b**, **143**, в 3–8 раз уступают по активности соответствующим 17-кетосоединениям. Изомеризация или восстановление двойной связи (соединения **144** и **146**) приводят к трехкратному уменьшению ингибирующей активности по сравнению с самим экземестаном **136**.¹²⁴

Описана серия 6-алкил- и 6-арилзамещенных АД и изучена их ингибирующая активность с целью определения топографии гидрофобного «кармана» в активном центре фермента.^{131–134} Ключевым соединением для синтеза послужила смесь изомеров 5 α ,6 α -окиси **149**, полученная эпоксидированием diketала андрост-5-ен-3,17-диола (**148**). В результате раскрытия оксиранового цикла реагентами Гриньяра получены 5 α -гидрокси-6 β -замещенные андростаны **150**. Обработка последних HClO_4 в ТГФ привела с высокими

выходами к соответствующим 3,17-дикетонам **151**. При дегидратации дикетонов **151** с помощью хлористого тионила в пиридине была получена серия 6 β -замещенных АД **152a–i**. Эпимеризация 6 β -центра в 6 β -замещенных Δ^4 -3-кетонах **152** в термодинамически более стабильные 6 α -изомеры **145a–g** осуществлена с выходами 16–56%.^{131, 132}



R = Me (a), Et (b), Prⁿ (c), Bu (d), Prⁱ (e), Ph (f), CH₂Ph (g),
CH = CH₂ (h), C $\equiv$ CH (i).

a) MCPBA, CH₂Cl₂, 20°C, 4 ч (смесь изомеров ~ 1 : 1); b) RMgBr, THF, Δ , 86–98%; c) 3M HClO₄, THF, 20°C, 3 ч; d) SOCl₂, Py, 0°C, 3 мин; e) 1M HCl, EtOH, Δ , 16–56%.

Проведена биохимическая оценка обеих серий 6 α - (**145**) и 6 β -замещенных (**152**) АД (табл. 3). Полученные соединения оказались конкурентными ИА с K_i в интервале 1.4–63 нМ. Введение метильной группы в 6 α - и 6 β -положения АД повышает его сродство к ароматазе. Добавление еще одного метиленового звена в положении 6 стероидной молекулы сказывается на ингибиторных свойствах. Так, 6 β -этил-АД **152b** имеет наивысшую в этих сериях величину K_i = 1.4 нМ. Дальнейшее удлинение цепи не приводит к значительным изменениям в ингибирующей активности. 6 α -Бензил-АД **145g** и 6 β -винил-АД **152h** также проявляют высокую активность. Объемные заместители, такие как 6-изопропил (**152e** и **145e**), или полярные, такие как 6 β -этинил (**152i**), снижают ингибирующую активность (K_i от 21 до 63 нМ). Для 6 β -замещенных АД активность уменьшается в ряду Et > Pr > CH = CH₂ > Bu > Me > Prⁱ > Ph > C $\equiv$ CH > CH₂Ph, а для 6 α -замещенных АД — в ряду Et > Me > Prⁿ > CH₂Ph > Bu > Ph > Prⁱ. Отмечено влияние стереохимии атома C(6) на ингибирующую активность. Так, 6 β -алкильные изомеры обладают большим сродством к ферменту, чем соответствующие 6 α -изомеры за исключением 6 α - и 6 β -метильных аналогов **145a** и **152a**. Замена 6 β -этильного заместителя на 6 β -винильный вызывает уменьшение сродства соединения **152h** по сравнению с соединением **152b**. Было продемонстрировано, что в активном центре фермента имеется гидрофобный «карман» вблизи 6 β -положения стероидного субстрата. На основании данных о кристаллической структуре цитохрома P-450 и ингибирующей активности этой серии стероидных субстратов предложены размеры «кармана» (длина 6.27 Å, ширина 5.25 Å, высота 7.74 Å).¹³¹ В 1995 г. авторы¹³¹

Таблица 3. Данные по ингибированию *in vitro* ароматазы из плаценты человека 6-замещенными андростанами.

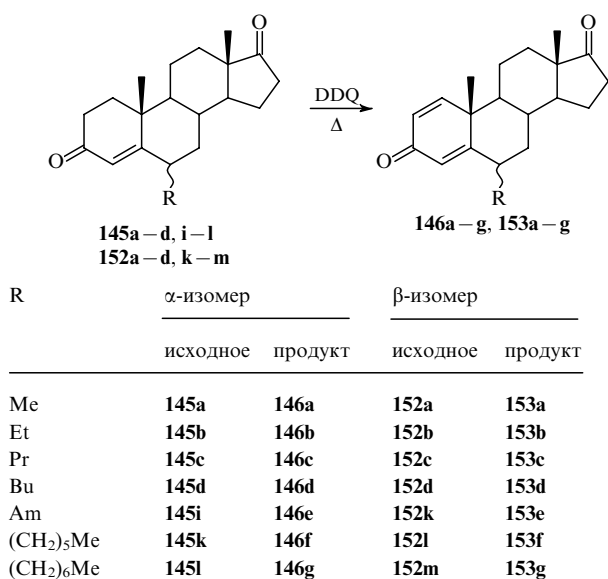
R	Положение двойной связи ^a		K_i , нМ	IC ₅₀ , нМ	Ссылки
	Δ^1	Δ^6			
α -Me (145a)	—	—	5.6	350	131
β -Me (152a)	—	—	11	720	131
α -Et (145b)	—	—	4.7	260	131
β -Et (152b)	—	—	1.4	140	131
α -Pr ⁿ (145c)	—	—	6.7	390	131
β -Pr ⁿ (152c)	—	—	4.6	240	131
α -Bu ⁿ (145d)	—	—	12	790	131
β -Bu ⁿ (152d)	—	—	8.8	510	131
α -Pr ⁱ (145e)	—	—	31	1400	131
β -Pr ⁱ (152e)	—	—	22	1100	131
α -Ph (145f)	—	—	21	1100	131
β -Ph (152f)	—	—	37	1700	131
α -CH ₂ Ph (145g)	—	—	10	660	131
β -CH ₂ Ph (152g)	—	—	63	4000	131
β -CH = CH ₂ (152h)	—	—	5.1	320	131
β -C $\equiv$ CH (152i)	—	—	62	1900	131
Pr ⁱ	—	—	4.9		131
α -Br	—	—	3.4		173
β -Br	—	—	800		173
= O (147)	+	—		268	124
= CH ₂ (136)	+	—	26–27	42.5	9, 97, 124
α -Me (146a)	+	—	54		135
β -Me (153a)	+	—	43		135
α -Et (146b)	+	—	19		135
β -Et (153b)	+	—	4.7		135
α -Pr ⁿ (146c)	+	—	22		135
β -Pr ⁿ (153c)	+	—	7.0		135
α -Bu ⁿ (146d)	+	—	16		135
β -Bu ⁿ (153d)	+	—	14		135
α -(CH ₂) ₄ Me (146e)	+	—	11		135
β -(CH ₂) ₄ Me (153e)	+	—	5.0		135
α -(CH ₂) ₅ Me (146f)	+	—	25		135
β -(CH ₂) ₅ Me (153f)	+	—	8.0		135
α -(CH ₂) ₆ Me (146g)	+	—	20		135
β -(CH ₂) ₆ Me (153g)	+	—	7.8		135
Me (144)	+	+		91	124

^a Знак «+» означает наличие двойной связи в этом положении, знак «—» — ее отсутствие.

получили и протестировали 6 α - и 6 β -алкилзамещенные АД с пятью–семью метиленовыми звеньями. Оказалось, что величины K_i лежат в интервале от 2.8 до 80 нМ. Выведенные ранее закономерности взаимосвязи «структура–активность» подтвердились и для этой серии: наивысшую активность имел 6 β -пентил-АД, дальнейшее удлинение цепи резко уменьшало сродство.¹³³

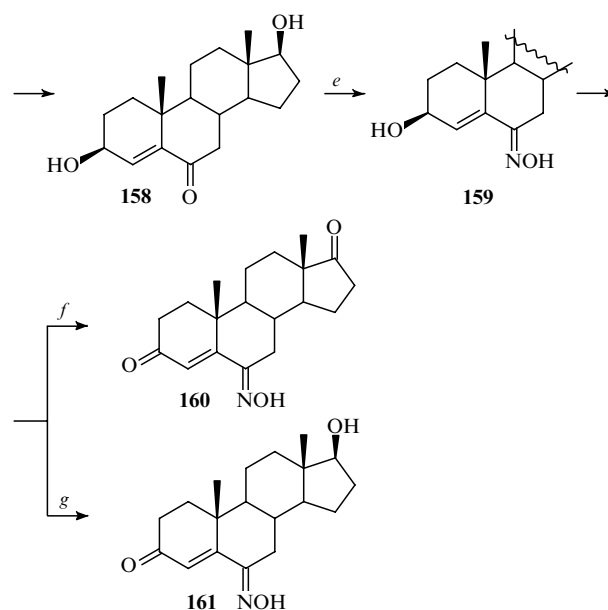
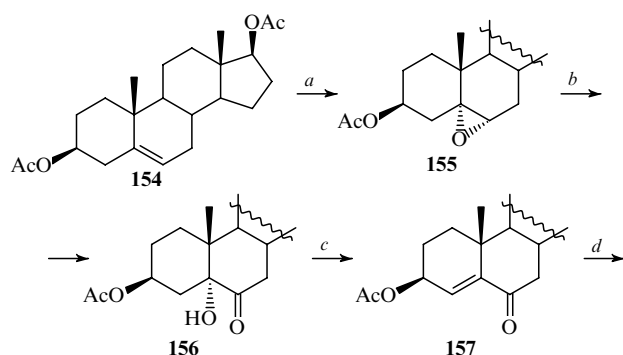
Продолжением работ^{131, 133} по получению и изучению влияния длины цепи и конфигурации алкильного заместителя в положении 6 на ингибирующую активность является исследование соответствующих аналогов АДД.¹³⁵

6 α - и 6 β -Алкилзамещенные АДД **146a–g** и **153a–g** получены дегидрированием их Δ^4 -кетопредшественников.



Соединения **146a–g** и **153a–g** оказались конкурентными ИА с K_i от 4.7 до 54 нМ (см. табл. 3). Только 6α -этил-АДД **146b** является суицидальным ИА. 6β -Изомеры имеют большую активность, чем 6α -аналоги. Однако корреляция между длиной алкильной цепи и величиной сродства к ферменту отсутствует. Способность ингибировать ароматазу для 6β -алкильных изомеров падает в ряду Et > Am > Pr > (CH₂)₅Me > (CH₂)₆Me > Bu > Me, что, в общем, соответствует результатам, полученным для 6β -алкилпроизводных АД.¹³³ Для 6α -изомеров алкилзамещенных АДД **146a–g** активность уменьшается в ряду Am > Bu > Et > (CH₂)₆Me > Pr > (CH₂)₅Me > Me при отсутствии сходных закономерностей для 6α -алкил-АД.¹³³ На основании экспериментальных данных и результатов молекулярного моделирования авторы¹³⁵ смогли лишь высказать предположение о том, что по крайней мере 6β -алкил-АДД **153** могут связываться с тем же самым гидрофобным «карманом» в активном центре ароматазы, что и соответствующие 6β -алкил-АД **152**.

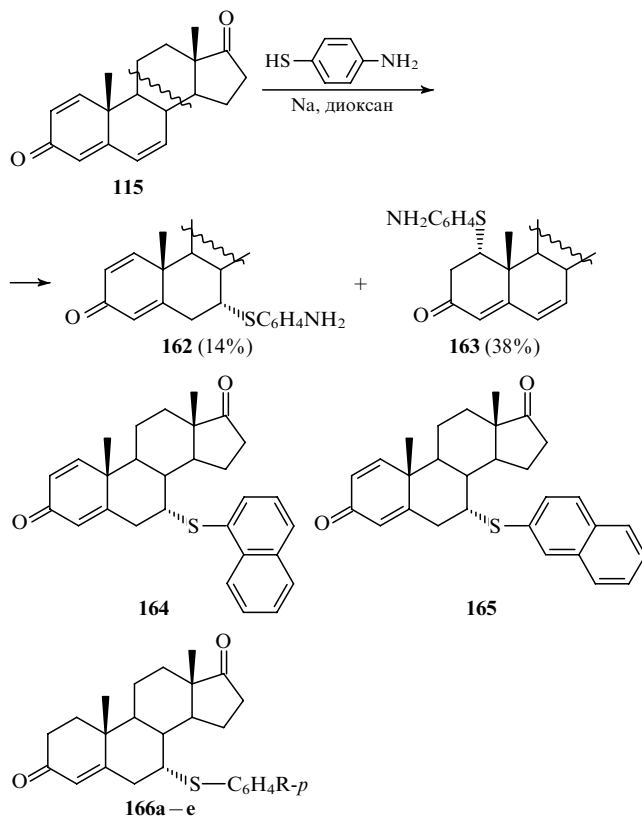
Конкурентными ИА являются 6-гидроксимино-АД **160** и его 17 β -гидроксианалог **161**, синтез которых приведен ниже.¹³⁶ Ключевое производное **158** получено стандартными методами из 3,17-диацетата **154** через 5 α ,6 α -окись **155** с последующим окислительным раскрытием ее хромовым ангидридом в 5 α -гидрокси-6-оксопроизводное **156**. Дегидратация последнего и гидролиз 3,17-диацетоксигрупп в соединении **157** привели с высоким выходом к дигидроксипроизводному **158**. При окислении оксима **159** хромовым ангидридом в пиридине получен 6-гидроксимино-АД **160** с выходом 70%. При обработке последнего солянокислым гидроксиламином получен (*E*)-оксим **159**, окисление которого диоксидом марганца в мягких условиях дало к тестостероновое производное **161**.



a) MCPBA, CH₂Cl₂; b) CrO₃, H₂O; c) SOCl₂, Py, 90%;
d) KOH, MeOH, 82%; e) NH₂OH·HCl, 75%; f) CrO₃–Py, 70%;
g) MnO₂, CHCl₃, 20°C, 45%.

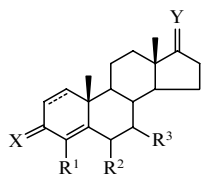
5. 7-Замещенные и 6,7-дизамещенные андростаны

Ключевой стадией синтеза 7-замещенных андростанов является 1,6-сопряженное присоединение соответствующего реагента к 6-дегидропроизводным АД и АДД. Так, один из первых высокоактивных 7 α -замещенных андростанов — 7 α -тиозамещенный АДД **162** — был получен с выходом 14% присоединением *n*-аминотиофенола к 6-дегидро-АДД **115**.¹³⁷



R = H (a), NH₂ (b), I (c), OMe (d), N₃ (e).

При этом с выходом ~40% образуется также и его малоактивный 2 α -изомер **163**. Попытки повысить выход 7 α -заме-

Таблица 4. Данные по ингибированию *in vitro* ароматазы из плаценты человека 7-замещенными и 6,7-дизамещенными андростанами.


Соединение	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Наличие Δ ¹ двойной связи	K _i , нМ	IC ₅₀ , нМ	Ссылки
166a	H	H	α-SPh	O	O	—	212	650	80
166b	H	H	α-SC ₆ H ₄ NH ₂	O	O	—	18		25, 141
166c	H	H	α-SC ₆ H ₄ I	O	O	—	12		25, 15
166d	H	H	α-SC ₆ H ₄ OMe	O	O	—	31		25
166e	H	H	α-SC ₆ H ₄ N ₃	O	O	—	1		25
173a	H	H	α-CH ₂ Ph	O	O	—	18.9		141
173b	H	H	β-CH ₂ Ph	O	O	—	44.5		141
170a	H	H	α-(CH ₂) ₂ Ph	O	O	—	13.1		141
170a	H	H	β-(CH ₂) ₂ Ph	O	O	—	40.2		141
170b	H	H	α-(CH ₂) ₃ Ph	O	O	—	16.5		141
172	H	H	α-CH ₂ Ph	O	β-OH	—	39.5		141
168a	H	H	α-(CH ₂) ₂ Ph	O	β-OH	—	36.0		141
162	H	H	α-SC ₆ H ₄ NH ₂	O	O	+	9.9		25
179	OPh	H	α-SPh	O	O	—	472	1650	80
187	H	α-CF ₂		O	O	—	50		145
189	H	α-CH ₂		H ₂	O	—	5.0		145
190	H	α-CH ₂		H ₂	β-OH	—	120		145

щенного соединения **162** путем изменения условий реакции (растворитель, температура, соотношение реагентов) не привели к улучшению региоселективности.¹³⁷

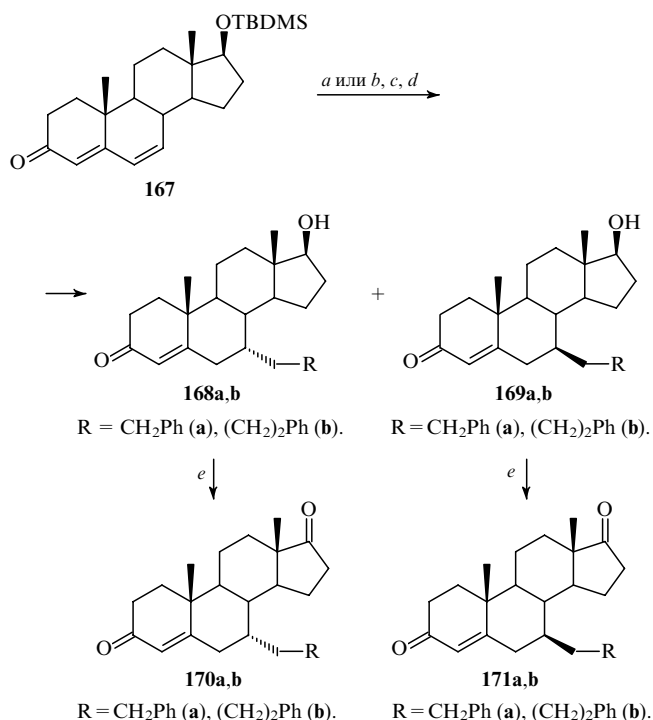
Дальнейшими трансформациями 7α-(*n*-аминофенилтио)-АДД **162** получены его аналоги с атомами брома или иода в *пара*-положении арильного заместителя. Описаны также 7α-нафталиновые производные **164** и **165**.¹³⁸ Все эти стероиды являются необратимыми ИА с K_i = 12–27 нМ.¹³⁸ Имеются патентные данные о серии 7α-алкил(ацил)тио- и 7α-меркапто-АДД как высокоактивных ИА препаратах *in vivo* для лечения рака молочной железы.¹³⁹

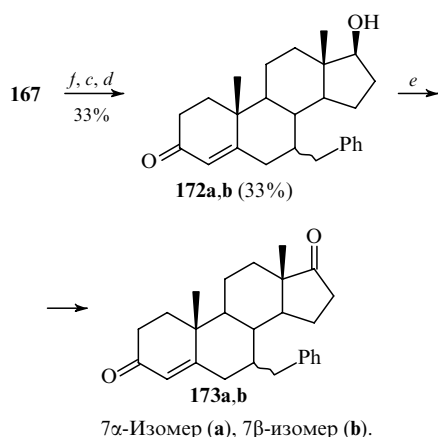
7α-Арилтиозамещенные АД **166a–e** получены аналогичным присоединением замещенных тиофенолов к 6-дегидро-АД.²⁴ Активность стероида **166b** оказалась в 2 раза ниже, чем аналога АДД **162**. Наилучшим в этой серии является стероид **166e** с K_i = 1 нМ^{25, 140} (табл. 4).

Описанные выше соединения содержат арильный заместитель, присоединенный к стероидному скелету через связь С–S. Оказалось, однако, что наличие атома серы, равно как и стереохимия атома C(7), не являются существенными для проявления активности, ибо синтезированные в 1995 г. 7α- и 7β-замещенные АД **170a,b**, **171a,b**, **173a,b** с одним или несколькими метиленовыми звеньями между стероидным скелетом и фенильным заместителем оказались эффективными ИА.¹⁴¹

Для получения этих арилатифатических замещенных андрогенов использован тот же подход, что и для описанных выше 7α-тиозамещенных соединений. Исходным веществом служил силилированный аналог дегидротестостерона **167**. Введение фенилэтильного или фенилпропильного заместителей в его молекулу осуществлено присоединением купратного реагента, полученного из соответствующего литиевого реагента и 1 экв. тетраakis(иодо(трибутилфосфин))меди(I). Последующее прибавление 0.2 экв. стероида **167** в эфире привело, после снятия защиты, к желаемым продуктам 1,6-присоединения в виде смеси α,β-диастереомеров **168a**,

169a (71%, α:β = 2:1) или **168b**, **169b** (50%, α:β = 1:1), выделенным после хроматографического разделения в индивидуальном состоянии. Строение 7α-изомера **168a** дополнительно подтверждено данными РСА. Окислением 17β-спиртов **168a**, **169a**, **168b**, **169b** получены 17-кетоны **170a**, **171a** и **170b**, **171b** соответственно. Аналогично получены 7α- и 7β-бензильные производные **172**, **173**.

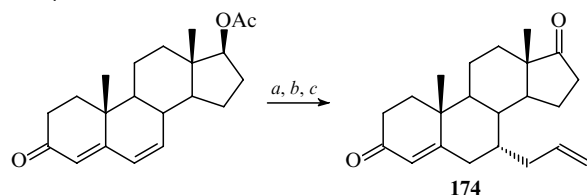




a) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{I}$, Bu^tLi , Et_2O , -78°C ; b) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{I}$, Bu^tLi , Et_2O , -78°C ; c) $[\text{CuI}(\text{Bu}_3\text{P})_4]$, Et_2O , -40°C ; d) 6N HCl , CH_2Cl_2 , 20°C , (7α:7β = 5:1); e) PCC , CH_2Cl_2 , 20°C ; f) PhCH_2Br , Mg , Et_2O , 20°C .

7α-Замещенные АД **170a,b** и **173a** — эффективные конкурентные ИА с K_i от 13 до 19 нМ. Соответствующие 17β-спирты **168a,b** и **172** и 7β-замещенные АД **171a,b** и **173b** менее активны (K_i от 36 до 44 нМ). Таким образом, введение объемных арилатифатических заместителей в положение 7 АД приводит к высокой ингибирующей активности. При этом длина углеродной цепи между стероидом и арильной группой существенным образом не влияет на активность, указывая тем самым на наличие в активном месте фермента объемного «кармана» вблизи положения 7 стероидного субстрата.

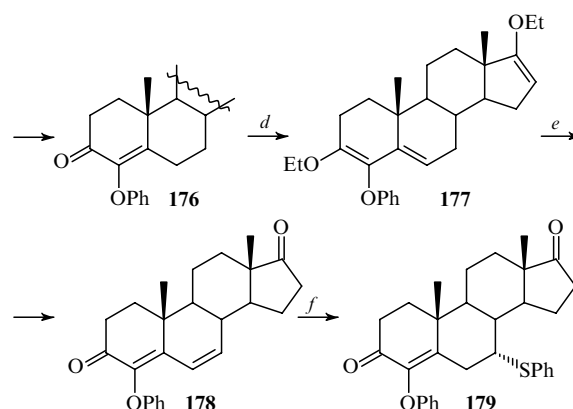
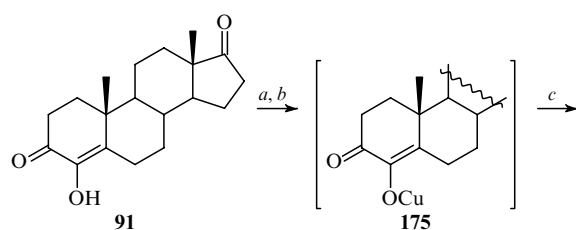
Достаточно активным ИА, по патентным данным¹⁴², является 7α-аллил-АД **174**, полученный из андроста-4,6-диен-17β-ацетокси-3-она.



a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -70°C ; b) HC/MeOH ; c) PCC .

Для исследования природы связывающего центра ароматазы в области атомов C(4), C(6) и C(7) АД синтезирован димещенный 4-фенокси-7α-фенилтио-АД **179**.⁸⁰

Исходным соединением послужил 4-ОНА **91**, превращенный с выходом > 50% через промежуточный енолят меди **175** в 4-феноксипроизводное **176**.⁸¹ Создание в молекуле последнего необходимой 6,7-двойной связи осуществлено кратковременной обработкой эфира стероида **177** эквимольным количеством DDQ в водном ацетоне. Присоединение тиофенола к полученному таким образом $\Delta^{4,6}$ -4-фенокси-АД **178** завершает синтез 4-фенокси-7-фенилтиозамещенного соединения **179**. Однако его ингибирующая активность оказалась значительно ниже, чем у монозамещенных аналогов — 4-фенилтио-АД **98d** и 7α-фенилтио-АД **166a**. Эти результаты вместе с данными по молекулярному моделированию всех трех соединений позволили авторам^{80,81} предположить существование единственного гидрофобного «кармана» в



a) CuI , Bu_2S , MeLi , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$; b) Et_2O , THF , Py , -78°C ; c) PhI , Δ , 55%; d) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, $p\text{-TsOH}$, 20°C , 24 ч; e) DDQ, 5%-ный водный Me_2CO , 20°C , 3 мин, 50%; f) PhSH , Na , диоксан, 60°C , 8 ч, 40%.

активном центре ароматазы вблизи атомов C(4) и C(7) стероидного субстрата.

В заключение этого раздела следует упомянуть о синтезе 6,7-дизамещенных андростанов. Так, описан практически новый класс 6,7-эпимино-АД.¹⁴³ Ключевыми соединениями для их синтеза явились 6β-гидрокси-7α-азидо-АД **181** и 6β-азидо-7α-гидрокси-АД **184** (схема 7). Обработка 4,6-диендиона **180** азидом натрия и хромовым ангидридом в уксусной кислоте приводит к азидоспирту **181**, который при нагревании с 2 экв. трифенилфосфина в толуоле с выходом 80% превращен в 6α,7α-азиридины **182**. При эпексидировании 6-дегидро-АД **180** *m*-хлорпербензойной кислотой в кипящем хлороформе получена 6α,7α-окись **183**, диаксиальное раскрытие которой в 6β-азидо-7α-гидрокси-АД **184** осуществлено с высоким выходом действием эквимольной смеси азидата натрия и концентрированной серной кислоты в ДМСО. Реакция азидата **184** с трифенилфосфином в толуоле приводит к 6β,7β-азиридины-АД **185**.

β-Конфигурация трехчленного цикла в стероиде **185**, помимо данных спектра ЯМР ^1H подтверждена его получением при восстановлении 7-метилата **190a** литийалюминий-гидридом. Следует отметить стереохимический аспект образования стероидов **182** и **185** — в каждом случае соответствующий азидоспирт дает только один изомер, азиридиновое кольцо в котором сохраняет первоначальную конфигурацию азидогруппы.

Полученные соединения оказались слабыми ИА; лишь 6β-азидо-7α-ацетат **190b** проявил умеренную ингибирующую активность.^{143,144}

Упомянем также в этом разделе работу¹⁴⁷ по синтезу и биохимической оценке представителя еще одного типа замещенных андростанов — соединения **191**, полученного через катализируемое основанием присоединение по Михаэлю 2-аминотиофенола к 3,17-диацетоксиандрост-4-ен-6-ону с последующей циклизацией. Соединение **191** проявило слабые ингибирующие свойства конкурентного типа с $K_i = 42300$ нМ.

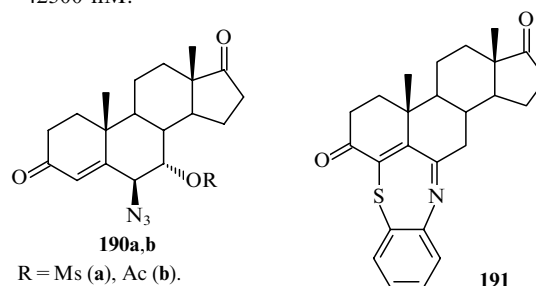
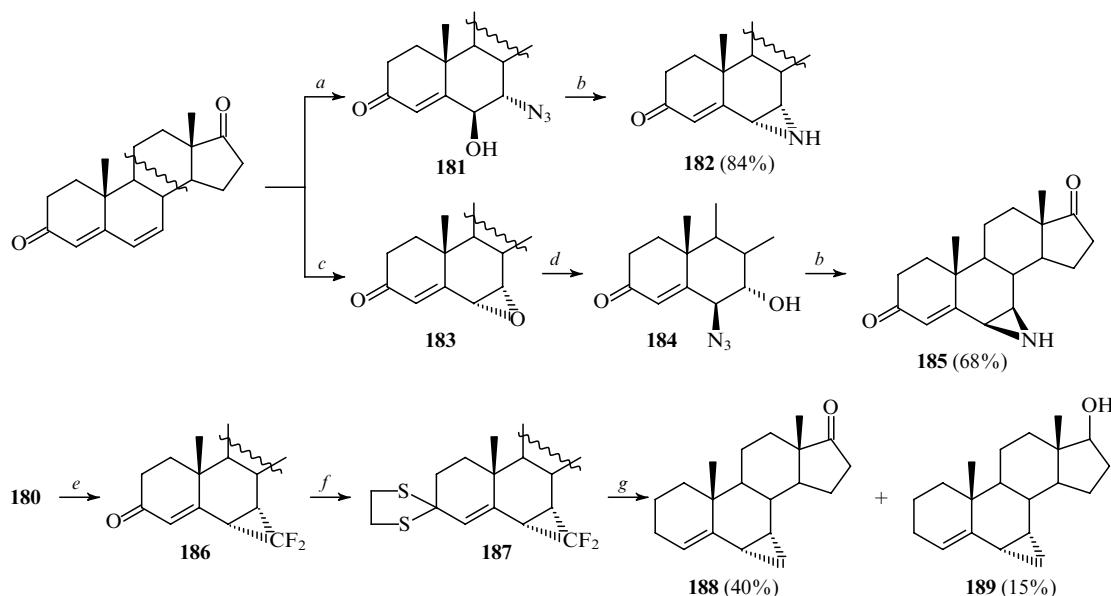


Схема 7



a) NaN_3 , CrO_3 , AcOH , 20°C , 42%; b) Ph_3P , PhMe , Δ , 3 ч; c) MCPBA, Δ , 3 ч, 57%; d) NaN_3 , конц. H_2SO_4 , DMSO , 20°C , 84%; e) $\text{ClF}_2\text{CCO}_2\text{Na}$, диглим, Δ , 5 ч; f) $(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $p\text{-TsOH}$, AcOH , 20°C , 24 ч, 77%; g) Na-NH_3 , THF , 0.5 ч, 40%.

Завершает этот раздел описание серии $6\alpha,7\alpha$ -циклопропаандрост-4-ен-17-онов.^{145, 146} Присоединением к 6-дегидро-АД 180 дифторкарбена, полученного из натриевой соли дифторхлоруксусной кислоты, синтезирован $6\alpha,7\alpha$ -дифторциклопропа-АД 186. Восстановление его 3-этилендитиопроизводного 187 литием в аммиаке привело к смеси 3-дезоксид- $6\alpha,7\alpha$ -циклопропаандрост-4-ен-17-она 188 и его 17β -гидроксипроизводного 189. Эти соединения оказались эффективными конкурентными ИА,¹⁴⁵ причем самым активным было циклопропановое производное 188 ($K_i = 5 \text{ нМ}$). В то же время введение $6\alpha,7\alpha$ -дифторциклопропанового фрагмента в молекулу АД (соединение 186) не оказывает заметного эффекта на сродство к ферменту. Эти результаты свидетельствуют о том, что именно кетогруппа в положении 17 АД играет важную роль в связывании стероида с ароматазой.

IV. Закономерности взаимосвязи структуры и действия замещенных андростанов — ингибиторов ароматазы

Рассмотренный в разделе III материал, а также данные табл. 1–4 дают возможность сделать определенные выводы о структурных требованиях к молекуле стероидного субстрата как ингибитора ароматазы. Хотя описанные выше соединения — замещенные андростаны — довольно разнообразны по своей природе и механизмы их ингибирующего действия до настоящего времени изучены мало, можно отметить некоторые общие закономерности связи их структуры и ингибирующего действия, опираясь главным образом на результаты изучения степени сродства к ферменту и ингибирующих свойств серий однотипно замещенных андростанов. По мнению авторов обзора¹⁵, эффективные ИА имеют два домена, играющих важную роль в связывании стероидного субстрата с ферментом: координирующий железо домен и гидрофобный домен, причем определяющими считаются структурные требования к последнему, хотя химические детали специфичности неизвестны.

На рис. 1 показаны стрелками те положения стероидного скелета АД, наличие или отсутствие в которых определенных заместителей и/или дополнительных двойных связей приводит к увеличению ингибирующей активности.

Для проявления ингибирующих ароматазу свойств молекула стероида должна содержать по крайней мере кетогруппу в положение 17. Все замещенные андростаны — ИА — резко снижают свою активность при восстановлении 17-кетогруппы до гидроксильной и тем более при этерификации последней. По-видимому, в ряде случаев карбонильная функция в положении 3 не является строго необходимым элементом структуры, ибо, как показано в предыдущем разделе, ряд 3-дезоксоаналогов сохраняют высокие ингибирующие свойства.^{14, 33, 35, 36, 145} Более того, замена 3-кетогруппы в АД или 19-замещенных АД на 3-метиленовую группу (или галогенметиленовую) приводит к соединениям с высокой конкурентной ингибирующей активностью.^{148, 149} Изучение ингибирующей активности андрост-4-ен-3,6,17-триона и его 3-гидроксианалога показало, что они оба способны к необратимому связыванию с ароматазой.^{150, 151}

Важную роль в проявлении биологической активности играет конформация кольца А. Например, андрост-2-ен-3,17-дион крайне плохо связывается с ароматазой, а его 4-дегидроизомер является активным ИА с $K_i = 37 \text{ нМ}$.^{15, 145, 152} Необходимым элементом структуры является наличие заместителя в положении 10 стероидного скелета АД. Как показано в главе III, этот заместитель играет существенную роль в окислении ферментом стероидного субстрата. Так, 19-нор-4-гидроксиандрост-4-ен-3,17-дион способен к связыванию с

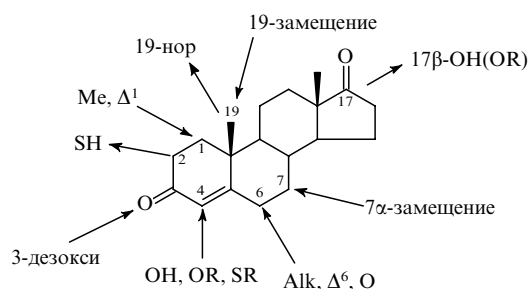


Рис. 1. Функциональные группы, влияющие на ингибирующую активность, и их положение в молекуле АД. Стрелки, направленные к соответствующему положению указывают на увеличение активности, направленные от него — на уменьшение.

ароматазой, но не обладает ингибирующими свойствами.^{15, 64}

Введение дополнительных двойных связей в молекулу АД и его замещенных аналогов повышает ингибирующую активность. Особенно это относится к 1,2- и 6,7-двойным связям. Полагают,¹²³ что наличие 1,2-двойной связи в молекуле стероида обеспечивает необратимую природу ингибирования и, соответственно, долговременный эффект ИА *in vivo*.

Наиболее часто используемой структурной модификацией является введение различных заместителей в кольца А и В молекулы АД в положения 1, 4, 6 и 7, и 19, а также алкилирование или арилирование 4-амино-, меркуро- или гидроксизамещенных андростанов. Высокое сродство к ферменту отмечено для стероидных ИА с небольшими по объему заместителями при атомах С(1), С(4) и С(19), в то время как объемные заместители располагаются при атоме С(7). Общей тенденцией в создании эффективных ИА является введение гидрофобных заместителей, хотя оптимальный объем и положение функциональных групп часто трудно предугадать.

Негативное влияние оказывает 2 α -замещение,^{14, 19} равно как и включение атомов С(6) и С(7) в трехчленный гетероцикл.

Таким образом, изучение взаимосвязи структуры и активности стероидных ИА и их взаимодействия с активным центром фермента обеспечивает ценную информацию о природе ароматазы и позволяет приблизиться к пониманию механизма действия этого фермента. В задачу данного обзора не входит рассмотрение механизма ароматизации, но несомненно, что синтез и изучение активности разнообразных серий стероидных ИА является путем к его выяснению.

V. Активность *in vivo* и использование важнейших стероидных ингибиторов ароматазы

Как видно из табл. 1–4, высокоэффективные ИА имеют, как правило, очень близкие константы ингибирования, приближающиеся по величине к нижнему пределу измерений (0.5–1.0 нМ). Возможность их дальнейшего использования в практических целях определяется их биологическими свойствами *in vivo*, фармакологическими и фармакокинетическими характеристиками, наличием или отсутствием побочных гормональных эффектов, присущих стероидам ряда андростана, и, естественно, способами получения и перспективами их масштабирования.

В этом разделе рассмотрены фармакологическая активность и использование в медицине некоторых основных замещенных андростанов, свойства которых достаточно подробно исследованы. Это обусловлено тем, что их противоопухолевое действие находит использование в медицинской практике. Речь идет о трех стероидных соединениях — 4-гидроксид-АД **91**, 1-метил-АДД **121** и 6-метил-АДД **136**. Первый из них под названием форместан уже используется как лекарственный препарат, а два других проходят клинические испытания. Кроме того, в литературе имеются достаточно подробные сведения о фармакологической активности еще двух ИА. Это — 19-этинил-АД **1** (проместан), который обладает высокой активностью при оральном введении в ингибировании овариальной ароматазы и эффективностью в уменьшении опухолей молочной железы и яичников на экспериментальных моделях, а также в клинике.^{15, 36, 37} Синтезированный фирмой «Organon» 19-этилдидио-АД при очень слабом андрогенном действии обладает *in vivo* высокой активностью в ингибировании синтеза эстрогенов.^{43, 44} Изучению противоопухолевой активности этих важнейших ИА посвящено несколько обзоров,^{21, 153, 154} появившихся в последнее время.

4-Гидроксид-АД (**91**, форместан) разработан в 1984 г. фирмой «Ciba Geigy» для лечения рака молочной железы у

пациентов постклимактерического периода и в настоящее время используется в Великобритании, Германии, Австрии и ряде других стран.⁷¹ Имеются также патенты фирмы «Schering AG» на использование форместана при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы.^{65, 155}

Экспериментальное изучение влияния форместана на ароматазу из плаценты человека показало его высокий ингибирующий эффект.^{62, 64} У крыс с экспериментальным раком молочной железы форместан показывает достоверный противоопухолевый эффект.^{36, 70, 87} Отмечена высокая селективность ингибирования.⁶³ Однако имеются данные, что форместан ингибирует также и 5 α -редуктазу.^{69, 156}

Одним из недостатков форместана, отмеченным рядом исследователей,^{48, 67, 88, 98, 157} является его низкая биодоступность и малая продолжительность действия. Поскольку он высокоактивен при подкожном введении,⁹ его обычно используют в виде инъекций. Результаты клинических испытаний этого препарата для лечения рака молочной железы (500–1000 мг в неделю внутримышечно) свидетельствовали о его высокой эффективности.^{157–160} Согласно протоколу, разработанному во второй фазе клинических испытаний, инъекции 1–2 раза в неделю приводят к частичной или полной ремиссии опухоли.^{66, 68, 158, 159} Препарат хорошо переносится и имеет только неспецифические побочные эффекты. Вместе с тем стоит отметить и публикации о том, что пациенты, длительное время применяющие форместан, нуждаются в заместительной гидрокортизоновой терапии, поскольку форместан ингибирует и синтез прегненолона, а следовательно, и кортикостероидов.^{67, 161}

Согласно литературным данным, таких недостатков лишены атаместан и экземестан. В работах^{9, 69} приведены сравнительные характеристики активности *in vivo* форместана, атаместана и экземестана и исследован механизм их действия в организме животных.

1-Метил-АДД, или атаместан, разработан фирмой «Schering AG» в 1983 г.¹⁰² и запатентован более чем в 30 странах. Целью клинических испытаний, начатых с 1986 г. в Европе и Японии, явилось определение эффективности атаместана в лечении рака молочной железы и эндометрия у женщин и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин. Как уже упоминалось, атаместан — селективный необратимый ингибитор биосинтеза эстрогенов *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах на крысах было показано, что его активность почти в 1.5 раза выше активности форместана,^{102, 162} по другим данным, эффект слабее, чем у форместана и экземестана.⁹ Индуцируемые ДМБА опухоли молочной железы у крыс заметно уменьшались после подкожного введения 30 или 150 мг/кг/день атаместана.¹⁰³ Ни сам атаместан, ни его основные метаболиты — 5 β - и 17 β -восстановленные соединения — не обладают каким-либо сродством к стероидным рецепторам, что коррелирует с эндокринно-фармакологическим профилем этого препарата.¹⁰⁴ Эксперименты *in vivo* не выявили у атаместана эстрогенной, антиэстрогенной, андрогенной, прогестагенной или антигонадотропной активностей.¹⁰⁵ Благодаря тому, что сродство атаместана к ферментам, ответственным за биосинтез стероидов в надпочечниках, ничтожно мало по сравнению со сродством к ароматазе, он даже в высоких дозах и при длительном воздействии не оказывает влияния на надпочечники, что подтверждено экспериментально.¹⁰⁵

Как уже упоминалось, атаместан предложен как препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.^{154, 163} В этиологии этого заболевания эстрогены, помимо других факторов, играют важную роль. Кроме того, что по мере старения мужского организма частота этого заболевания коррелирует со смещением соотношения андрогены : эстрогены в пользу эстрогенов, было также показано присутствие эстрогенного рецептора, удовлетворяющего классическим критериям.^{164, 165} Роль эстрогенов в

патогенезе этого заболевания, выявленная в экспериментах на животных, подтверждена клиническими данными.¹⁶⁴ Несколько лет назад опубликованы результаты успешных клинических испытаний атаместана (оральная доза 200 мг 3 раза в день в течение трех месяцев) для эндокринного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.¹⁶⁶ Имеется также патент на использование таблеток, содержащих атаместан, для повышения содержания тестостерона в организме.¹⁶²

Еще одним ИА, предложенным для клинического использования, является экземестан **136**. Разработанный итальянской фирмой «Farmitalia Carlo Erba», он испытывался с 1988 г. во многих странах мира как независимый терапевтический препарат для лечения эстрогензависимых опухолей, особенно рака молочной железы у женщин в постклимактерическом периоде. Выбор экземестана основан на его фармакологических свойствах, характеризующих его как орально высокоактивный и селективный ИА.^{9,97} В экспериментах на животных выявлено долговременное ингибирование овариальной ароматазы при подкожном и оральном введении.^{9,97,167} Активность экземестана выше, чем форместана, в 2 раза при подкожном введении, и в 27 раз при оральном введении.¹²³ Он не обладает родством к большинству стероидных рецепторов, за исключением слабого связывания с андрогенным рецептором; при этом андрогенная активность экземестана составила всего 10% от активности тестостерона.^{98,123} Опубликованные в 1995 г. результаты эндокринологического исследования малых доз экземестана в клинике свидетельствовали о селективном долговременном снижении уровня эстрогенов и хорошей толерантности препарата.^{168,169} Экспериментально изучено¹⁶⁷ противоопухолевое действие экземестана на модели индуцируемого ДМБА рака молочной железы у крыс. Подкожное или оральное введение экземестана при этом приводило к полной или частичной ремиссии опухолей.^{123,124} Экземестан обладает специфическим действием при лечении женщин: он не влияет на уровни гидрокортизона, альдостерона, 17-гидроксипрогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов даже в очень высоких дозах.¹²³ Запатентован состав таблеток, включающих экземестан,¹⁷⁰ для лечения рака молочной железы, а также на использование этого ИА в составе комбинированного препарата для профилактики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.¹⁵⁵

VI. Заключение

Таким образом, замещенные андростаны, являющиеся по своему фармакологическому профилю ингибиторами ароматазы, по типу действия представляют собой противоопухолевые агенты, способные успешно конкурировать с другими препаратами, а в ряде случаев они — незаменимые средства для лечения гормонзависимых опухолей. Следует также отметить достаточную простоту получения этих препаратов из промышленно доступного стероидного сырья.

Комплексное исследование способов получения ИА, подробное изучение их активности *in vitro* и *in vivo* создает стимул к дизайну новых эффективных препаратов, разработке способов их получения и предоставляет возможность сделать выбор в каждом конкретном случае в пользу наилучшего препарата.

Литература

1. A.M.H.Brodie. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3213 (1985)
2. R.J.Santen. *Breast Cancer Res. Treat. (Suppl.)*, **7**, 23 (1986)
3. A.M.H.Brodie, R.C.Coombes, M.Dowsett, *J. Steroid Biochem.*, **27**, 899 (1987)
4. H.V.Bossche. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **43**, 1003 (1992)
5. P.S.Lonning, M.Dowsett, T.J.Powles. *J. Steroid Biochem.*, **35**, 355 (1990)
6. J.L.Young. *Breast Cancer*. (Ed. A.R.Liss). Academic Press, New York, 1989. P.1
7. E.A.Thompson, P.K.Siiteri. *J. Biol. Chem.*, **249**, 5373 (1974)
8. P.L.Bellino. *J. Steroid Biochem.*, **17**, 261 (1982)
9. E.DiSalle, D.Giudici, G.Briatico, G.Ornati. *Ann. New York Acad. Sci.*, **595**, 357 (1990)
10. P.K.Siiteri, E.A.Thompson. *J. Steroid Biochem.*, **6**, 317 (1975)
11. J.P.Burkhart, N.P.Peet, C.L.Wright, J.O.N.Johnston. *J. Med. Chem.*, **34**, 1748, (1991)
12. J.Fishman, E.F.Hahn. *Steroids*, **50**, 339 (1987)
13. J.Mann, B.Pietrzak. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I*, 2681 (1983)
14. P.J.Bednarski, S.D.Nelson. *J. Med. Chem.*, **32**, 203 (1989)
15. P.A.Cole, C.H.Robinson. *J. Med. Chem.*, **33**, 2933 (1990)
16. J.N.Wright, M.Akhtar. *Steroids*, **55**, 142 (1990)
17. J.N.Wright, G.Slatcher, M.Akhtar. *Biochem. J.*, **273**, 533 (1991)
18. D.F.Covey. In *Sterol Biosynthesis Inhibitors*. (Eds D.Berg, M.Plempel). Ellis Horwood, Chichester, 1988. P.535
19. P.J.Bednarski, S.D.Nelson. *J. Steroid Biochem.*, **32**, 309 (1989)
20. F.J.Zeelen. *Medicinal Chemistry of Steroids*. Elsevier, Amsterdam, 1990. P.218
21. J.M.O'Reilly, R.W.Brueggemeier. *Curr. Med. Chem.*, **3**, 11 (1996)
22. W.C.Schwarzel, W.G.Krugel, H.J.Brodie. *Endocrinology*, **92**, 866 (1973)
23. E.A.Thompson, P.K.Siiteri. *J. Biol. Chem.*, **249**, 5364 (1974)
24. D.F.Covey, W.F.Hood. *Cancer Res. (Suppl. 8)*, **42**, 3327 (1982)
25. R.W.Brueggemeier, P.K.Li, C.E.Snider, M.V.Darby, N.E.Katlic. *Steroids*, **50**, 163 (1987)
26. J.O.Johnston, C.L.Wright, G.W.Holbert. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **52**, 17 (1995)
27. D.F.Covey, V.D.Parikh, W.W.Chien. *Tetrahedron. Lett.*, 2105 (1979)
28. D.F.Covey, W.F.Hood, V.D.Parikh. *J. Biol. Chem.*, **256**, 1076 (1981)
29. B.W.Metcalf, C.L.Wright, J.P.Burkhart, J.O.Johnston. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3221 (1981)
30. P.A.Marcotte, C.H.Robinson. *Steroids*, **39**, 325 (1982)
31. J.O.N.Johnston. *Steroids*, **50**, 105 (1987)
32. Пат. 3644358 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 75715 (1988)
33. Пат. 3644301 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 75716 (1988)
34. Пат. 227472 Европа; *Chem. Abstr.*, **107**, 217931 (1987)
35. Пат. 3706647 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 93426 (1988)
36. E.Perel, S.P.Davis, D.F.Covey, D.W.Killinger. *Steroids*, **38**, 397 (1981)
37. S.J.Zimnitzki, M.T.Brandt, D.F.Covey, D.Puett. *Steroids*, **50**, 135 (1987)
38. J.N.Wright, P.T.van Leersum, S.G.Chamberlin, M.Akhtar. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1647 (1989)
39. P.A.Marcotte, C.H.Robinson. *Cancer Res. (Suppl. 8)*, **42**, 3322 (1982)
40. M.G.B.Drew, J.Mann, E.Pietrzak. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1191 (1985)
41. J.N.Wright, M.Calder, M.Akhtar. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1733 (1985)
42. Пат. 62155295 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 198752 (1987)
43. P.J.Bednarski, D.J.Porubek, S.D.Nelson. *J. Med. Chem.*, **28**, 775 (1985)
44. J.A.A.Geelen, G.H.J.Deckers, J.T.H.van der Wardt, H.J.J.Loozen, L.J.W.Tax, H.J.Kloosterboer. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **38**, 181 (1991)
45. Пат. 149499 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 51017 (1986)
46. D.Lesuisse, J.F.Gourvest, Q.Benslimane, F.Canu, Ch.Delaisi, B.Doucet, Ch.Hartmann, J.M.Lefrancois, B.Tric, D.Mansuy, D.Philibert, G.Teutsch. *J. Med. Chem.*, **39**, 757 (1996)
47. D.Lesuisse, F.Canu, B.Tric. *Tetrahedron*, **50**, 8491 (1994)
48. D.Lesuisse, J.F.Courvest, C.Hartmann, B.Tric, O.Benslimane, D.Philibert, J.P.Vevert. *J. Med. Chem.*, **35**, 1588 (1992)
49. C.Delaisi, B.Doucet, C.Hartmann, B.Tric, J.F.Gournet, D.Lesuisse. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **41**, 773 (1992)
50. M.J.Shih, M.H.Carrell, H.L.Carrell, C.L.Wright, J.O.N.Johnston, G.H.Robinson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 213 (1987)
51. W.E.Childers, M.J.Shih, P.S.Furth, C.H.Robinson. *Steroids*, **50**, 121 (1987)

52. W.E.Childers, P.S.Furth, M.J.Shih, C.H.Robinson. *J. Org. Chem.*, **53**, 5927 (1988)
53. W.E.Childers, C.H.Robinson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 320 (1987)
54. J.T.Kellis, W.E.Childers, C.H.Robinson, L.E.Vickery. *J. Biol. Chem.*, **262**, 4421 (1987)
55. W.E.Childers, J.V.Silverton, J.T.Kellis, L.E.Vickery, C.H.Robinson. *J. Med. Chem.*, **34**, 1344 (1991)
56. V.C.O.Njar, E.Safi, J.V.Silverton, C.H.Robinson. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1161 (1993)
57. J.A.Lovett, M.V.Darby, R.S.Counsell. *J. Med. Chem.*, **27**, 734 (1984)
58. V.C.O.Njar, J.Duerkop, R.W.Hartmann. *Steroids*, **61**, 138 (1996)
59. Пат. 488383 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 131436 (1992)
60. Пат. 5491136 США; *Chem. Abstr.*, **124**, 289995 (1996)
61. N.P.Peet, J.P.Burkhart, C.L.Wright, J.O'N.Johnston. *J. Med. Chem.*, **35**, 3303 (1992)
62. A.M.H.Brodie, W.C.Schwarzel, A.A.Shaikh, H.J.Brodie. *Endocrinology*, **100**, 1684 (1977)
63. A.M.H.Brodie, W.M.Garrett, J.R.Hendrickson, C.H.Tsai-Morris, P.A.Marcotte, C.H.Robinson. *Steroids*, **38**, 693 (1981)
64. D.F.Covey, W.F.Hood. *Mol. Pharmacol.*, **21**, 173 (1982)
65. Пат. 181287 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 102601 (1986)
66. R.C.Coombes, P.E.Goss, M.Dowsett, G.Hutchinson, D.Cunningham, M.Jarman, A.M.H.Brodie. *Steroids*, **50**, 245 (1987)
67. A.M.H.Brodie, L.Y.Wing. *Steroids*, **50**, 89 (1987)
68. M.J.Reed, L.C.Lai, A.M.Owen, A.Singh, N.G.Coldham, A.Purohit, M.W.Ghilchik, N.A.Shaikh, W.H.T.James. *Cancer Res.*, **50**, 193 (1990)
69. A.M.H.Brodie, P.K.Banks, S.E. Inkster, M.Dowsett, R.C.Coombes. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **37**, 327 (1990)
70. P.G.Ciattini, E.Morera, G.Ortar. *Synth. Commun.*, **22**, 1949 (1992)
71. A.M.H.Brodie. *J. Steroid Biochem.*, **49**, 281 (1994)
72. R.H.Bible, C.Placek, R.D.Muir. *J. Org. Chem.*, **22**, 607 (1957)
73. H.B.Henbest, W.R.Jackson. *J. Chem. Soc. C*, 2459 (1967)
74. D.A.March, H.J.Brodie, W.M.Garrett, C.H.Tsai-Morris, A.M.H.Brodie. *J. Med. Chem.*, **28**, 788 (1985)
75. S.Hrycko, P.Morand. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2899 (1990)
76. R.D.Burnett, D.H.Kirk. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1830 (1973)
77. B.H.Jennings, J.M.Bengtson. *Steroids*, **31**, 49 (1978)
78. D.P.Jindal, M.R.Yadav. *Ind. J. Chem.*, **30B**, 515 (1991)
79. M.Numazawa, M.Ogata. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1092 (1986)
80. X.P.Liu, D.M.Lambert, Y.J.Abul-hajj. *J. Med. Chem.*, **38**, 4135 (1995)
81. Y.J.Abul-Hajj, X.P.Liu, M.Hedge. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **54**, 111 (1995)
82. E.J.Tavares da Silva, M.L.Sa e Melo, A.S.Campos Neves. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1649 (1996)
83. J.A.R.Salvador, M.L.Sa e Melo, A.S.Campos Neves. *Tetrahedron. Lett.*, **34**, 357 (1993)
84. Пат. 2191198 Англия; *Chem. Abstr.*, **108**, 204885 (1988)
85. A.M.H.Brodie, D.A.Marsh, H.J.Brodie. *J. Steroid Biochem.*, **10**, 423 (1979)
86. J.L.Block, N.L.Block, B.L.Lokeshwar. *Cancer Lett.*, **101**, 143 (1966)
87. A.M.H.Brodie, W.M.Garrett, J.P.Hendrickson, C.H.Tsai-Morris. *Cancer Res. (Suppl. 8)*, **42**, 3360 (1982)
88. A.B.Foster, M.Jarman, J.Mann, I.B.Parr. *J. Steroid Biochem.*, **24**, 607 (1986)
89. Пат. 3213328 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **100**, 85993 (1984)
90. Y.J.Abul-Hajj. *J. Med. Chem.*, **29**, 582 (1986)
91. Y.J.Abul-Hajj. *J. Steroid Biochem.*, **34**, 439 (1989)
92. Пат. 375559 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 24321d (1991)
93. H.F.Hodson, D.J.Madge, D.H.Widdowson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2965 (1995)
94. M.G.Rowlands, A.B.Foster, J.Mann, B.Pietrzak, J.Wilkinson, R.C.Coombes. *Steroids*, **49**, 371 (1987)
95. Пат. 291290 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 251323 (1989)
96. Пат. 3604179 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 191504 (1986)
97. D.Giudici, G.Ornati, G.Briatico, F.Buzzetti, P.Lombardi, E.DiSalle. *J. Steroid Biochem.*, **30**, 391 (1988)
98. E.DiSalle, D.Giudici, G.Ornati, G.Briatico, R.D'Alessio, V.Villa, P.Lombardi. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **37**, 369 (1990)
99. T.Zaccheo, E.DiSalle. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, 308 (1993)
100. Пат. 2284605 Англия; *Chem. Abstr.*, **123**, 228634 (1995)
101. Пат. 05178888 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 192083 (1994)
102. Пат. 3322285 ФРГ; Пат. 129500 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 204169 (1985)
103. Y.Nishino, M.R.Schneider, H.Michna, M.F.El Etreby. *J. Steroid Biochem.*, **34**, 435 (1989)
104. D.Herderson. In *Atamestane — a New Aromatase Inhibitor Symposium. (Abstracts of Reports of The VIIIth International Congress on Hormones Steroids)*. The Hague, 1990. P.1
105. M.F.El Etreby. In *Atamestane — a New Aromatase Inhibitor Symposium. (Abstracts of Reports of The VIIIth International Congress on Hormones Steroids)*. The Hague, 1990. P.6
106. Пат. 2046640 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **76**, 154025 (1972)
107. Пат. 3720234 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **111**, 7673 (1989)
108. A.B.Turner, H.J.Ringold. *J. Chem. Soc. C*, 1720 (1967)
109. Пат. 3512328 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 48639 (1987)
110. WO PCT 86 05813 (1986)
111. Пат. 3338212 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **103**, 123792 (1985)
112. Пат. 3539244 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 75717 (1988)
113. M.Lourdusamy, F.Labrie, S.M.Singh. *Synth. Commun.*, **25**, 3655 (1995)
114. J.Westermann, K.Nickisch. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1368 (1993)
115. Пат. 3715869 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **111**, 7671 (1989)
116. Пат. 4015247 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **116**, 59740 (1992)
117. Пат. 534582 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 117611 (1993)
118. Пат. 4227053 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **120**, 270960 (1994)
119. Пат. 3703722 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 95625 (1989)
120. Пат. 3705990 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 95626 (1989)
121. Пат. 265119 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 93434 (1988)
122. E.DiSalle, G.Briatico, D.Giudici, G.Ornati, T.Zaccheo. *J. Steroid Biochem.*, **34**, 431 (1989)
123. E.DiSalle, G.Ornati, D.Giudici, M.Lassus, T.R.J.Evans, R.C.Coombes. *J. Steroid Biochem., Mol. Biol.*, **43**, 137 (1992)
124. F.Buzzetti, E.DiSalle, A.Longo, G.Briatico. *Steroids*, **58**, 527 (1993)
125. K.Annen, H.Hofmeister, H.Laurent, R.Wiechert. *Synthesis*, 34 (1982)
126. Пат. 8801697 Англия; *Chem. Abstr.*, **112**, 36257 (1990)
127. Пат. 307314 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 134643 (1989)
128. Пат. 258820 ГДР; *Chem. Abstr.*, **111**, 7672 (1989)
129. Пат. 264220 ГДР; *Chem. Abstr.*, **111**, 78502 (1989)
130. WO PCT 95 01366; *Chem. Abstr.*, **122**, 291310 (1995)
131. M.Numazawa, M.Oshibe. *J. Med. Chem.*, **37**, 1312 (1994)
132. Пат. 063321981 Япония; *Chem. Abstr.*, **122**, 265773 (1995)
133. M.Numazawa, M.Oshibe. *Steroids*, **60**, 506 (1995)
134. M.Numazawa, T.Kamijama, M.Tachibana, M.Oshibe. *J. Med. Chem.*, **39**, 2245 (1996)
135. M.Numazawa, M.Oshibe, S.Yamaguchi, M.Tachibana. *J. Med. Chem.*, **39**, 1033 (1996)
136. H.L.Holland, S.Kumaresan, L.Tan, V.C.O.Njar. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 585 (1992)
137. C.E.Snider, R.W.Brueggemeier. *J. Biol. Chem.*, **262**, 8685 (1987)
138. S.Ebrahmain, H.H.Chen, R.W.Brueggemeier. *Steroids*, **58**, 414 (1993)
139. Пат. 07215992 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 340545 (1995)
140. M.V.Darby, J.A.Lovett, R.W.Brueggemeier, M.P.Groziak, R.E.Counsell. *J. Med. Chem.*, **28**, 803 (1985)
141. J.M.O'Reilly, N.Li, R.W.Brueggemeier. *J. Med. Chem.*, **38**, 2842 (1995)
142. WO PCT 91 12206; *Chem. Abstr.*, **115**, 232607 (1991)
143. V.C.O.Njar, R.W.Hartmann, C.H.Robinson. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 985 (1995)
144. V.C.O.Njar, G.Gruen, R.W.Hartmann. *J. Enzyme Inhib.*, **9**, 195 (1995)
145. M.Numazawa, A.Mutsumi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **177**, 401 (1991)
146. WO PCT 94 10190; *Chem. Abstr.*, **121**, 231153 (1994)
147. H.L.Herbert, S.Kumaresan, G.Lakshmaiah. *Can. J. Chem.*, **73**, 2185 (1995)
148. S.Miyairi, J.Fishman. *J. Biol. Chem.*, **261**, 6772 (1986)

149. Пат. 289451 Евropa; *Chem. Abstr.*, **110**, 95629 (1989)
150. M.Numazawa, M.Tsuji, A.Mutsumi. *J. Steroid Biochem.*, **28**, 337 (1987)
151. M.Yoshihama, K.Tamura, M.Nakakoshi, J.Nakamura, N.Fujise, G.Kawanishi. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2834 (1990)
152. M.Numazawa, A.Mutsumi, K.Hoshi, R.Koike. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **160**, 1009 (1989)
153. K.Hoeffken. *Contrib. Oncol.*, (*Hormone-Dependant Tumors*), **50**, 324 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 249307 (1996)
154. U.F.Habenicht, U.W.Tunn, T.Senge, F.H.Schroder, H.U.Schweikert, G.Barsch, M.F.El Etreby. *J. Steroid Biochem.*, *Mol. Biol.*, **44**, 557 (1993)
155. WO PCT 91 00731; *Chem. Abstr.*, **115**, 174681 (1991)
156. A.M.H.Brodie, C.Son, D.A.King, K.M.Meyer, S.E. Inkster. *Cancer Res.*, **49**, 6551 (1989)
157. R.C.Coombes, P.Goss, M.Dowsett, J.C.Gazet, A.M.H.Brodie. *The Lancet*, **2**, 1237 (1984)
158. A.M.H.Brodie, L.-Y.Wing, P.Goss, M.Dowsett, R.C.Coombes. *J. Steroid Biochem.*, **24**, 91 (1986)
159. P.Goss, T.J.Powles, M.Dowsett. *Cancer Res.*, **46**, 4823 (1986)
160. P.E.Lonning, D.C.Johannessen. *Drug Today*, **27**, 117 (1991)
161. P.E.Lonning, S.Kvinnsland. *Drugs*, **35**, 685 (1988)
162. Пат. 4435368 ФПГ; *Chem. Abstr.*, **124**, 279193 (1996)
163. M.F.El Etreby. *J. Steroid Biochem.*, *Mol. Biol.*, **44**, 565 (1993)
164. U.F.Habenicht. In *Atamestane — a New Aromatase Inhibitor Symposium. (Abstracts of Reports of The VIIIth International Congress on Hormones Steroids)*. The Hague, 1990. P.10
165. D.Henderson, U.F.Habenicht, Y.Nishino, M.F.El Etreby. *Steroids*, **50**, 219 (1987)
166. H.V.Schweikert, U.W.Tunn, U.F.Habenicht. *J. Steroid Biochem.*, **44**, 573 (1993)
167. T.Zaccheo, D.Giudici, P.Lambardi, E.DiSalle. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **23**, 47 (1989)
168. T.R.J.Evans, E.DiSalle, G.Ornati, M.Lassus, M.Benedetti, E.Pianezzola, R.C.Coombes. *Cancer Res.*, **52**, 5933 (1992)
169. N.Zilembo, C.Noberasco, E.Bajetta, A.Mortinetti, L.Mariani, S.Orefice, R.Buzzoni. *Br. J. Cancer*, **72**, 1007 (1995)
170. Пат. 3622841 ФПГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 162586 (1987)
171. D.F.Covey, W.F.Wood. *Endocrinology*, **108**, 1599 (1981)
172. P.F.Sherwin, P.C.VcMullan, D.F.Covey. *J. Med. Chem.*, **32**, 651 (1989)
173. Y.Osawa, M.J.Coon. *Endocrinology*, **121**, 1010 (1987)

SUBSTITUTED ANDROSTANES AS AROMATASE INHIBITORS

I.S.Levina

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninskii Pros., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135–5328*

Aromatase steroid inhibitors, which catalyse the last stage in a multistep biotransformation of cholesterol into estrogens, viz., aromatisation of C₁₉-steroids into C₁₈-phenolic steroids, are discussed. Compounds of the androstane series, which are structurally related to the natural substrate, androst-4-ene-3,17-dione, are considered. The review encompasses the problems of synthesis of various substituted androstanes and their aromatase-inhibiting activities; structural requirements to selective, specific aromatase inhibitors based on structure – activity studies of synthetic compounds *in vitro* and *in vivo*; their biological properties and the results of their clinical trials. Special attention is given to practical applications of aromatase inhibitors in the treatment of hormone-dependent mammary and ovarian tumours as well as of benign prostate tumours. In writing this report, the author used all the information currently available in the chemical, biochemical, endocrinological, and medical literature as well as in patents.

Bibliography — 173 references.

Received 3th October 1997