ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ГИБРИДНЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СТЕРОИДНОГО СКАФФОЛДА

**В.А. Золотцев^{1,2}, А.С. Латышева¹, А.М. Корольчук¹, Г.Е. Морозевич¹,
А.Р. Мехтиев¹, А.Ю. Мишарин¹**

¹Лаборатория Синтеза физиологически активных соединений,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича», 119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8.

²Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-151

E-mail: vazolottsev@mail.ru

Стероиды широко представлены в животных и растениях в качестве регуляторов физиологических функций и обмена веществ, в связи с чем являются интереснейшим классом природных соединений с родственной структурой. Медицинская химия стероидов предлагает большое количество структур с широким спектром биологической активности. К сожалению, количество природных соединений ограничено, в то время как количество возможных их синтетических аналогов, гибридов и конъюгатов ограничено только воображением.

Цель данной работы был функционально-ориентированный синтез противоопухолевых гибридных агентов на основе стероидного скелета и изучение их биологической активности.

Мы разработали удобные схемы получения стероидных блоков из прегненолона и дегидроэпиандростерона на основе 17(20)E-прегнена, 5,6-дегидроандростана, 5,6-дегидроандрост-16-ена и секо-D-андростана. Стероидные блоки превращали в целевые гибридные молекулы, содержащие в своем составе арильные и гетероциклические фрагменты. Разработанная схема позволяет получать гибриды с различными модификациями стероидного фрагмента; некоторые синтезированные соединения обладали значительной антиандрогенной активностью. С помощью компьютерного моделирования (докинг и молекулярная динамика) были построены трехмерные модели взаимодействия полученных соединений с активным центром CYP17A1 и лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора. Выявлено влияние структурных модификаций полученных соединений на ингибирование активности CYP17A1 и пролиферацию клеток карциномы простаты.

Работа выполнена в рамках «Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы)».