

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/236634671>

# MODIFICATION OF STEROIDS IN THE ANDROSTANE SERIES WITH TRINOMIAL HETEROCYCLES AT C-17

Article · January 1989

CITATIONS

0

READS

13

5 authors, including:



**I. M. Gella**

National Academy of Sciences of Ukraine

59 PUBLICATIONS 166 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Abil E Aliev**

University College London

317 PUBLICATIONS 2,575 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Chemical & Photochemical Functionalization of surfaces [View project](#)



Inclusion Compounds [View project](#)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Паносян А. Г., Айвазян А. Г., Барикян М. Л. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 10. — С. 1216—1221.
2. Asano M., Hidaka H. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1979. — Vol. 208. — P. 347—353.
3. Beneytout J. L., Bruneaud A., Allais D. et al. // Prostaglandins. — 1986. — Vol. 31. — P. 535—544.
4. Buchanan M. R., Butt R. W., Magas Z. et al. // Thrombos. and Haemostas. — 1985. — Vol. 53. — P. 306—311.
5. Buchanan M. R., Haas T. A., Lagarde M. et al. // J. biol. Chem. — 1985. — Vol. 260. — P. 16056—16059.
6. Buck J. S. // J. Amer. chem. Soc. — 1931. — Vol. 53. — P. 2192—2200.
7. Coutts S. M., Khandwala A., Von Inwegen R. et al. // Prostaglandins, Leukotrienes, and Lipoxins. — New York, 1985. — P. 627—637.
8. Diczfalussy U., Falardeau P., Hammarström S. // FEBS Lett. — 1977. — Vol. 84. — P. 271—274.
9. Egan R. W., Gale P. H. // Prostaglandins, Leukotrienes, and Lipoxins. — New York, 1985. — P. 593—607.
10. Hansson G., Malmsten C., Radmark O. // New Compr. Biochem. — 1983. — Vol. 5. — P. 203—223.
11. Jaworski E. G., Gaertner R. // Пат. 2818.367, dec31, 1957 США.
12. Jeney E., Zsolnai T. // Zbl. Bakr. I Abt. Orig. — 1967. — Bd 202. — S. 547—562.
13. Massicot J. G., Soberman R. J., Ackerman N. R. et al. // Prostaglandins. — 1986. — Vol. 32. — P. 481—494.
14. Mazza M., Montanari L., Pavanetto F. // Farmaco Ed. sci. — 1976. — Vol. 31. — P. 334—344.
15. Mullane K. M., Salmon J. A., Kraemer R. // Fed. Proc. — 1987. — Vol. 46. — P. 2422—2433.
16. Orechov A. N., Tertov V. V., Kudryashov S. A. et al. // Atherosclerosis. — 1986. — Vol. 60. — P. 101—110.
17. Panossian A. G. // Biomed. biochim. Acta. — 1984. — Vol. 43. — P. 1351—1355.
18. Yamamoto S., Yoshimoto T., Furukawa M. et al. // J. Allergy. — 1984. — Vol. 74. — P. 349—352.

Поступила 07.07.88

◆ УДК 615.357:577.175.62].012

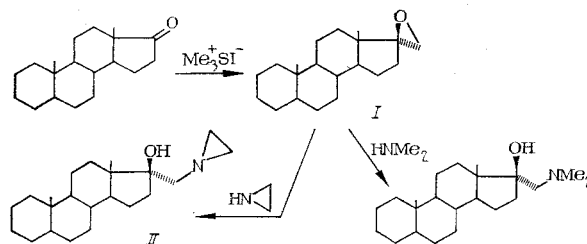
А. Н. Сова, С. И. Сальникова, И. М. Гелла, А. Э. Алиев,  
Р. Г. Костяновский

### МОДИФИКАЦИЯ СТЕРОИДОВ АНДРОСТАНОВОГО РЯДА ТРЕХЧЛЕННЫМИ ТЕТЕРОЦИКЛАМИ ПРИ С(17)

Харьковский НИИ эндокринологии и химии гормонов, Харьковский фармацевтический институт

Введение алкильных заместителей  $C_1—C_2$  в стероиды андростанового ряда при С(17) приводит к снижению специфичности по отношению к рецепторам андрогенного типа и разобщению андрогенного и анаболического эффектов [3]. Заместители  $C_3—C_6$  при С(17) тестостерона и местеролонна вызывают существенное подавление системной гормональной активности и появление выраженного антиандрогенного эффекта при местном применении [12, 14]. Полярные группы  $—COOH$ ,  $—CONR_2$ ,  $—NHCOR$ ,  $—NHCONH_2$  ингибируют ферменты биосинтеза и метаболизма андрогенов [5, 9].

Модификация стероидов трехчленными гетероциклами также изменяет биологическую активность: замена 3-кетогруппы дигидротестостерона на спирооксиановую приводит к исчезновению гормональной активности и появлению способности ингибировать один из ферментов биосинтеза андрогенов —  $\Delta^5$ -3-кетостероидизомеразу [7, 8]. К аналогичным результатам приводит введение 17-спирооксианового цикла вместо группы  $17\beta$ -ОН тестостерона [6]. Производные андростендиона, содержащие оксиановый цикл при С(19), способны необратимо ингибировать ароматазу, ответственную в организме за превращение андрогенов в эстрогены [8, 16].



В настоящей работе изучена биологическая активность производных 5 $\alpha$ -андростана, содержащих при С(17) оксирановый или азиридинометильный заместитель.

17 $\beta$ -Спирооксиано-5 $\alpha$ -андростан (I) получен из 5 $\alpha$ -андростан-17-она действием триметилсульфоний-йодида и гидроксида натрия в ДМФА. 17 $\alpha$ -Азиридинометил- (II) и 17 $\alpha$ -диметиламинометил-5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -ол (III) получены из I реакциями с этиленимином и диметиламином.

#### Экспериментальная химическая часть

ЯМР-спектры измерены на приборе «Вулькер WM-400» ( $^1\text{H}$  400 и  $^{13}\text{C}$  100 МГц от ТМС), ИК-спектры — на спектрофотометре «Specord IR-75» в таблетках с КВг.

17 $\beta$ -Спирооксиано-5 $\alpha$ -андростан (I). 40,8 г (0,2 моля) триметилсульфоний-йодида и 4,8 г (0,2 моля) гидроксида натрия перемешивают 15 мин в 400 мл сухого ДМФА при 20 °С. Затем прибавляют 27,4 г (0,1 моля) 5 $\alpha$ -андростан-17-она, перемешивают 10–12 ч до полного израсходования исходного кетона. Контроль проводят с помощью ТСХ (пластинки «Silufol», система гексан—бутилацетат, 4:1). Смесь выливают в воду (800 мл), через 0,5 ч осадок отфильтровывают и промывают водой (700 мл). Получают 26 г (90,1 %) I с т.пл. 149–151 °С; перекристаллизацией из смеси ацетона и гексана получают аналитически чистый образец с т.пл. 161–162 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3040 ( $\text{CH}_2$  оксиранового цикла). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , м.д.: 0,87 с (18- $\text{CH}_3$ ); 0,79 с (19- $\text{CH}_3$ ); 2,9 д, 2,6 д ( $^2J_{\text{AB}}=5,2$  Гц, 20- $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , м.д.: 38,71 ( $\text{C}_1$ ), 22,15 ( $\text{C}_2$ ), 22,65 ( $\text{C}_3$ ), 29,06 ( $\text{C}_4$ ), 47,09 ( $\text{C}_5$ ), 29,02 ( $\text{C}_6$ ), 31,67 ( $\text{C}_7$ ), 35,65 ( $\text{C}_8$ ), 54,84 ( $\text{C}_9$ ), 36,34 ( $\text{C}_{10}$ ), 20,19 ( $\text{C}_{11}$ ), 34,06 ( $\text{C}_{12}$ ), 40,13 ( $\text{C}_{13}$ ), 52,97 ( $\text{C}_{14}$ ), 23,51 ( $\text{C}_{15}$ ), 28,91 ( $\text{C}_{16}$ ), 70,49 ( $\text{C}_{17}$ ), 14,37 ( $\text{C}_{18}$ ), 12,21 ( $\text{C}_{19}$ ), 53,54 ( $\text{C}_{20}$ ).

Лит. [13]: т.пл. 160–161 °С. Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , м.д.: 0,86 с (18- $\text{CH}_3$ ); 0,78 с (19- $\text{CH}_3$ ); 2,52 д, 2,82 д ( $^2J_{\text{AB}}=5$  Гц, 20- $\text{CH}_2$ ).

17 $\alpha$ -Азиридинометил-5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -ол (II). Смесь 4 г (13,8 ммоль) I, 0,5 г порошкообразного NaOH и 20 мл этиленимина загружают в автоклав емкостью 100 мл и нагревают 5 ч при 100 °С. После удаления избытка этиленимина остаток хроматографируют (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ — $\text{CH}_3\text{OH}$ , 9:1) и перекристаллизовывают из гексана. Получают 3,2 г II (69,8 %) с т.пл. 143–144 °С.  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}$ . ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3060 ( $\text{CH}_2$  азиридинового цикла), 3360 (ОН). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , м.д.: 0,89 с (18- $\text{CH}_3$ ); 0,79 с (19- $\text{CH}_3$ ); 2,05 д, 2,65 д ( $^2J_{\text{AB}}=11,5$  Гц, 20- $\text{CH}_2$ ).

17 $\alpha$ -Диметиламинометил-5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -ол (III). Смесь 4 г I, 20 мл водного диметиламина, 2 мл уксусной кислоты и 40 мл этанола загружают в автоклав емкостью 100 мл и нагревают 4 ч при 100 °С. Затем смесь упаривают в вакууме и сухой остаток дважды перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,2 г (26 %) III, с т.пл. 110–111 °С.  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}$ . Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , м.д.: 0,79 с (19- $\text{CH}_3$ ); 0,89 с (18- $\text{CH}_3$ ); 0,6 м (9-Н); 1,96 м (16-Н); 2,23 д, 2,59 д ( $^2J_{\text{AB}}=13$  Гц, 20- $\text{CH}_2$ ); 2,37 с ( $\text{CH}_3$ —N).

#### Экспериментальная биологическая часть

Биологическая активность соединений I—III изучена на неполовозрелых гонадэктомированных в 30-дневном возрасте крысах-самцах линии Вистар (80). Андрогенную и анаболическую активность оценивали по влиянию исследуемых соединений на рост добавочных половых желез, мышцы перинеального комплекса (m. levator ani) и передней большеберцовой мышцы (m. tibialis ant.) [2, 11]. Соединения вводили в течение 7 дней подкожно в виде масляных растворов в дозах 2 и 5 мг в сутки. Для сравнения использован метандростенолон (IV) в тех же дозах.

Антиандрогенную активность I—III определяли по степени ингибирования специфического действия тестостерона пропионата (ТП) [4]. В этом случае I—III вводили в течение 7 дней в дозе 2 мг/сут подкожно в виде мас-

Таблица 1  
Анаболическая и андрогенная активность соединений I—III в опытах на неполовозрелых гонадэктомированных крысах-самцах

Препарат	Доза, мг/сут	Масса m. levator ani		Масса m. tibialis ant.		Масса добавочных половых желез		Анаболический индекс: (масса m. levator ani)/(масса добавочных половых желез)
		мг на 100 г живой массы ( $M \pm m$ )	%	мг на 100 г живой массы ( $M \pm m$ )	%	мг на 100 г живой массы ( $M \pm m$ )	%	
Контроль (масло)		11,32 $\pm$ 0,81	100	151,9 $\pm$ 7,5	100	19,2 $\pm$ 0,87	100	—
IV	2	65,7 $\pm$ 4,30	581	198,2 $\pm$ 6,0	130	93,7 $\pm$ 13,5	488	0,70
IV	5	76,2 $\pm$ 5,80	674	180,9 $\pm$ 4,4	120	304,3 $\pm$ 15,0	1586,4	0,25
I	2	17,20 $\pm$ 0,90	152	179,3 $\pm$ 5,2	118	18,17 $\pm$ 0,52	96,4	0,94
I	5	16,15 $\pm$ 1,26	142	156,8 $\pm$ 12,9	103	24,52 $\pm$ 1,07	128	0,67
II	2	18,02 $\pm$ 0,35	159	180,2 $\pm$ 3,7	119	24,90 $\pm$ 0,70	128	0,72
II	5	12,93 $\pm$ 0,62	114	179,4 $\pm$ 6,8	117	30,66 $\pm$ 4,14	159,4	0,42
III	2	15,00 $\pm$ 0,35	132	136,6 $\pm$ 4,2	90	28,07 $\pm$ 0,9	145,8	0,53
III	5	13,50 $\pm$ 0,80	119	140,5 $\pm$ 8,3	93	32,50 $\pm$ 1,00	169	0,42

Таблица 2

Антиандрогенная активность соединений I—III в опытах на неполовозрелых гонад-эктомированных крысах-самцах

Препарат	Масса добавочных половых желез		Масса m. levator ani	
	мг на 100 г живой массы ( $M \pm m$ )	%	мг на 100 г живой массы ( $M \pm m$ )	%
Контроль (масло)	35,07 $\pm$ 3,3	100,0	11,76 $\pm$ 0,76	100,0
ТП	62,07 $\pm$ 5,0	176,6	38,20 $\pm$ 5,70	345,0
ТП+I	28,20 $\pm$ 2,7	82,1	11,90 $\pm$ 0,09	108,1
ТП+II	43,70 $\pm$ 3,2	124,0	15,20 $\pm$ 0,11	138,1
ТП+III	59,20 $\pm$ 1,9	168,0	19,90 $\pm$ 0,52	180,9

Примечание. ТП вводили в дозе 0,1 мг/сут, препараты I—III— в дозе 2 мг/сут.

ляных растворов сразу после инъекций ТП в дозе 0,1 мг/сут. Через 24 ч последней инъекции в обеих сериях опытов животных декапировали; добавочные половые железы, m. levator ani и m. tibialis ant. фиксировали в жидкости Буэна и взвешивали. При оценке результатов использовали 95 % уровень достоверности.

Согласно данным табл. 1, соединения I—III в дозе 2 мг/сут проявляют анаболическую активность. Андрогенная активность в этой дозе отсутствует у соединений I и проявляется у соединений II—III. Анаболический индекс (АИ) соединений I—II выше, чем АИ IV, за счет значительно менее выраженных андрогенных свойств. С повышением дозы до 5 мг/сут анаболическое действие I—III ослабевает, что сопровождается усилением андрогенных свойств, однако и в этом случае АИ I—III выше, чем АИ IV в той же дозе.

В антиандрогенном тесте (табл. 2) I в дозе 2 мг/сут полностью ингибирует действие ТП. Ингибирующий эффект II вдвое меньше, а у его модельного соединения III практически отсутствует.

По данным [15] 5 $\alpha$ -андростан-17R-ол обладает высокой андрогенно-анаболической активностью. Полученные нами данные показывают, что модификация 5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -ола при C(17) спирооксирановым гетероциклом приводит к исчезновению андрогенной и появлению антиандрогенной активности. Вместе с тем известно, что ацетат ципротерона при совместном введении с ТП в соотношении 10 : 1 почти полностью ингибирует действие последнего [1]. Из табл. 2 следует, что соединение I полностью ингибирует андрогенный эф-

фект ТП при введении в 20-кратном избытке, т. е. спирооксирановое производное, простое и химически легкодоступное соединение, лишь незначительно уступает по антиандрогенной активности широко применяемому ацетату ципротерона. Наличие азиридинового цикла в соединении II заметно снижает его андрогенно-анаболические свойства по сравнению с 5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -олом, но по антиандрогенной активности II значительно уступает спирооксирану I.

Способность 17 $\beta$ -спирооксиранов ингибировать  $\Delta^5$ -3-кетостероидизомеразу [6], очевидно, не может влиять на проявление специфических эффектов экзогенного тестостерона. Отсутствие заместителей в кольце А исключает возможность действия на ферменты дальнейшего метаболизма тестостерона, так как известные ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы имеют при C(3) гидрофильный участок связывания с ферментом [17]. Поэтому можно полагать, что I ингибирует действие ТП в результате влияния на андрогенные рецепторы.

#### SUMMARY

The study was undertaken to examine the interaction between 17 $\beta$ -spirooxyrano-5 $\alpha$ -androsterane and ethylene imine or dimethyl amine. The resultant 17 $\beta$ -spirooxyrano-5 $\alpha$ -androsterane, 17 $\alpha$ -aziridinomethyl-5 $\alpha$ -androsterane-17 $\beta$ -ol, 17 $\alpha$ -dimethylaminomethyl-5 $\alpha$ -androsterane-17 $\beta$ -ol were demonstrated to have a pronounced androgenic and anabolic activities. The association of trinoial heterocycles-induced modification of 5 $\alpha$ -androsterane-17 $\beta$ -ol at C<sup>17</sup> with a change in its androgenic activity.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кадатский Г. М., Гриненко Г. С., Терехина А. И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — № 6. — С. 63—68.

2. Лекторский И. Н. // Фармакол. и токсикол. — 1951. — № 5. — С. 51—53.
3. Пивницкий К. К. // Пробл. эндокринол. — 1974. — № 4. — С. 111—112.
4. Резников А. Г., Варга С. В., Демкиев Л. П. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1977. — № 5. — С. 336—342.
5. Arth G. E., Patchett A. A., Jefopoulos T. et al. // J. med. Chem. — 1971. — Vol. 14. — P. 2060—2609.
6. Bantia S., Bevins C. L., Pollack R. M. // Biochemistry. — 1985. — Vol. 24. — P. 1606—2609.
7. Bevins C. L., Krayser R. H., Pollack R. M. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 95, N 3. — P. 1131—1137.
8. Bevins C. L., Bantia S., Pollack R. M. et al. // J. Amer. chem. Soc. — 1984. — Vol. 106, N 17. — P. 4957—4962.
9. Broks J. R., Baptista E. M., Bermann G. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 109. — P. 830—836.
10. Childers W. E., Robinson C. H. // Chem. Commun. — 1987. — P. 320—321.
11. Eisenberg E., Gordon G. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1950. — Vol. 99, N 1. — P. 38—41.
12. Ferrari R. A., Charabarty K., Bayler A. L. et al. // J. invest. Derm. — 1978. — Vol. 71. — P. 320—323.
13. Jones J. B., Leman J. D. // Canad. J. Chem. — 1971. — Vol. 49. — P. 2420—2426.
14. Luderschmidt C., Eiermann W., Iawny J. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1984. — Vol. 328, N 2. — P. 214—218.
15. Segaloff A., Gabbard R. B. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 71, N 6. — P. 949—959.
16. Shin M. E., Carell M. H., Carell H. L. et al. // Chem. Commun. — 1987. — N 3. — P. 213—214.
17. Voigt W., Hsia S. L. // J. biol. Chem. — 1973. — Vol. 248, N 12. — P. 4280—4285.

Поступила 02.08.88

◆ УДК 615.281.8:547.495.2].07

С. Д. Исаев, М. И. Новикова, И. Г. Семенова, З. Н. Мурзинова,  
Н. А. Леонтьева, В. Л. Андропова, Е. В. Демиховская, Е. И. Бореко,  
Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко, А. Г. Юрченко

#### АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ МОЧЕВИНЫ, СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И ВИРУСИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Политехнический институт, Киев, Институт вирусологии АМН СССР им. Д. И. Иванова, Москва, Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Минск

Для адамантилмочевин, содержащих у атома азота карбоксиалкильный или карбалкокксиалкильный заместитель, в ряде патентов [1, 5, 7] отмечено наличие вирусингибирующей активности в отношении вирусов гриппа А<sub>2</sub>, парагриппа, осповакцины, герпеса. Однако отсутствие количественных данных не позволяет оценить влияние структурных факторов на вирусингибирующую активность соединений этого класса.

В настоящей работе исследуется антивирусная активность как ранее описанных, так и вновь синтезированных производных мочевины, содержащих адамантильный радикал, в отношении ряда возбудителей вирусных инфекций человека и животных с целью выявления корреляционных зависимостей между их строением и вирусингибирующей активностью.

Исходными веществами для получения этих соединений служили (адамантил-1)изоцианат (III) [4], (3-метиладамантил-1)изоцианат (II) [3] и (адамантил-1)метилизотиоцианат (I) [8]. Реакцию изоцианатов I—III с аминами, аминокислотами и их эфирами проводили при комнатной температуре или нагревании в органических растворителях. Полученные мочевины очища-

ли кристаллизацией (табл. 1). В ИК-спектрах адамантилзамещенных мочевины присутствуют полосы поглощения валентных колебаний С=О (амид I) в области 1610—1680 см<sup>-1</sup> и полоса поглощения амид II в области 1525—1580 см<sup>-1</sup>. Для мочевины VIз—VIп характерно присутствие в ИК-спектрах полосы поглощения валентных колеба-

Таблица 1  
Адамантилсодержащие производные мочевины

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Vж	66	202—4	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O
Vo	65	105—6	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
Vп	71	185—6	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O
Vр	75	186—7	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
VIз	76	166—7	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIп	57	156—7	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIк	52	83—5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIл	64	98—100	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIм	55	95—6	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIн	61	154—6	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
IVа	78	71—2	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
IVб	76	93—5	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O
IVв	63	86—8	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O
IVд	81	152—4	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
IVе	79	199—201	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
IVо	63	108—9	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
IVп	74	139—140	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O
IVр	57	159—61	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>