

## ОБЗОР

## СТЕРОИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ CYP17A1 – ПЛАТФОРМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

А.С. Латышева, А.Ю. Мишарин\*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича, 119121, Москва, Погодинская ул. 10; \*e-mail: alexander.misharin@ibmc.msk.ru

Обзор посвящён результатам исследований новых стероидных ингибиторов CYP17A1 и структурно родственных соединений, опубликованным за последнее десятилетие. Он состоит из шести глав, в которых рассматриваются новые мишени для известных ингибиторов CYP17A1 – абиратерона и галетерона, противоопухолевая и антипролиферативная активность основных метаболитов и новых синтетических производных абиратерона и галетерона, а также других азотсодержащих производных андростана и прегнана. Приведены структуры 354 новых стероидных производных и данные об их влиянии на стероидогенез и пролиферацию клеток – процессы, вовлечённые в развитие опухоли и поддержание её роста. Анализ цитированной литературы позволяет рассматривать стероидные ингибиторы CYP17A1 как “мультицелевые” агенты с высоким фармакологическим потенциалом.

**Ключевые слова:** ингибиторы CYP17A1; абиратерон; галетерон; азотсодержащие стероидные производные; антипролиферативная активность; противоопухолевая активность

DOI: 10.18097/BMCRM00020

## ВВЕДЕНИЕ

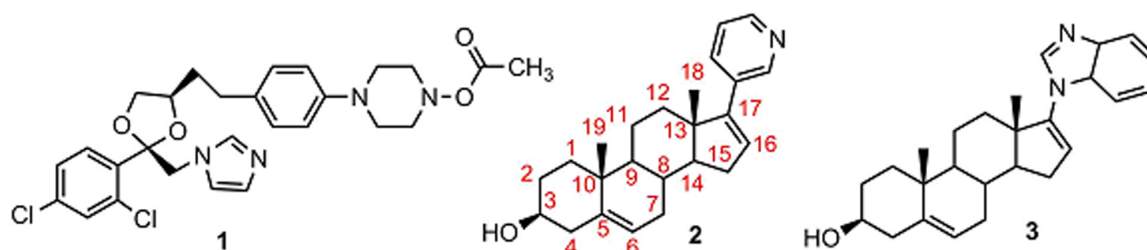
Поиск и разработка новых препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями является важнейшей задачей биомедицинской химии. В структуре смертности от онкологических заболеваний второе место занимает рак предстательной железы, характеризующийся резким повышением уровня андрогенов и гиперактивностью андрогенового рецептора.

Еще в 40-е годы прошлого века была разработана стратегия лечения рака предстательной железы, в основе которой лежит снижение уровня андрогенов в простате [1, 2]. Ключевым ферментом биосинтеза андрогенов является 17 $\alpha$ -гидроксилаза-17/20-лиаза (CYP17A1) и, естественно, что ингибиторы CYP17A1 привлекали внимание исследователей в качестве потенциальных препаратов для лечения рака предстательной железы. Первым ингибитором CYP17A1, внедренным в клиническую практику, был противогрибковый препарат кетоконазол **1** [3]. Однако низкая специфичность и широкий спектр побочных эффектов этого препарата заставили специалистов начать поиск новых, более эффективных и специфичных ингибиторов CYP17A1.

Масштабные исследования, начатые в середине 90-х годов прошлого века, привели к созданию большой серии новых ингибиторов CYP17A1, которую принято условно подразделять

на стероидные и нестероидные. Экспериментальные и клинические исследования стероидных ингибиторов CYP17A1: 17-(3-пиридил)-андроста-5,16-диен-3 $\beta$ -ола **2** (абиратерона) [4] и 17-(1H-бензимидазол-1-ил)-андроста-5,16-диен-3 $\beta$ -ола **3** (галетерона) [5] (формула 1) внесли существенный вклад в развитие фундаментальной онкологии. Абиратерон внедрён в клиническую практику в 2011 году в качестве препарата для лечения рака предстательной железы. Для стероидных ингибиторов CYP17A1 был разработан фармакофор [6], позволяющий предсказывать биологическую активность новых соединений. В 2012 году была определена пространственная структура комплексов CYP17A1 с абиратероном и галетероном [7]. Результаты исследований стероидных ингибиторов CYP17A1 и их использования в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов неоднократно были обобщены в литературе ранее [8-16].

Поиск новых стероидных ингибиторов CYP17A1 продолжается в настоящее время, однако в этих исследованиях можно отметить новые тенденции. Если ранее основной целью работ был поиск наиболее эффективных и специфичных ингибиторов фермента, то в новых исследованиях основное внимание уделяется структурам, способным воздействовать сразу на несколько биологических мишеней, вовлечённых в патологический процесс. Для потенциальных лекарственных препаратов



Формула 1.



против рака предстательной железы – это в первую очередь андрогеновый рецептор, ферменты биосинтеза и метаболизма стероидов, а также компоненты регуляторных путей клеточного цикла, внутриклеточного сигналинга и апоптоза.

В данном обзоре поставлена цель обобщения результатов исследований стероидных ингибиторов CYP17A1 и структурно родственных соединений, опубликованных в последнее десятилетие. В обзоре приведены структуры 354 новых соединений и данные об их биологической активности. В силу того, что в цитируемых работах определение биологической активности проводилось в разных моделях при помощи различных методов, количественные данные в обзоре не приводятся.

При написании данного обзора нам хотелось подчеркнуть ещё одну особенность разработки новых противоопухолевых препаратов на основе стероидных ингибиторов CYP17A1. Все экспериментальные исследования абиратерона и галетерона были проведены в академических и университетских лабораториях, а не в соответствующих подразделениях фармацевтических компаний. Исследования абиратерона, галетерона, их производных и аналогов внесли существенный вклад в развитие фундаментальной биомедицинской химии. Успех был достигнут не только благодаря высокопроизводительным технологиям, но и исследованиям биохимиков, химиков-синтетиков, онкологов, эндокринологов, молекулярных биологов.

## 1. АБИРАТЕРОН И ГАЛЕТЕРОН КАК “МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ” АГЕНТЫ

Абиратерон и галетерон воздействуют на целый комплекс молекулярных мишеней, задействованных в жизнедеятельности опухолевых клеток, что позволяет использовать эти соединения в качестве агентов для подавления андроген-зависимых и андроген-независимых опухолей.

Результаты многочисленных лабораторных и клинических исследований абиратерона показали, что CYP17A1 не является единственной биомишенью для этого соединения. Абиратерон ингибирует активность важнейших стероидогенных ферментов: ароматазы (CYP19), 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11B1), альдостерон синтазы (CYP11B2), 3 $\beta$ -стероид-дегидрогеназы (3 $\beta$ -HSD), сульфотрансфераз SULT2A1, SULT2B1b и SULT1E1 [17-21]; он полностью подавляет экспрессию гена 21-гидроксилазы (CYP21A2) [22]. Приём абиратерона влияет на концентрацию глюкокортикоидов и минералокортикоидов [23], существенно влияет на профиль основных стероидов (метаболизм) в организме [22].

Абиратерон в высоких концентрациях снижает уровень андрогенового рецептора и его активность [24, 25], а также является умеренным антагонистом сплайс-вариантов андрогенового рецептора, характерных не только для карциномы простаты, но и для других андроген-зависимых опухолей, в том числе рака молочной железы [26] и яичников [27].

Галетерон подавляет активность CYP17A1 слабее, чем абиратерон, однако является мощным антагонистом андрогенового рецептора, его мутантных форм и альтернативных сплайс-вариантов, а также агентом, стимулирующим протеосомальную деградацию андрогенового рецептора (ARDA – androgen receptor degrading agent) [28]. Галетерон ускоряет деградацию полноразмерного рецептора (а также его мутантов, лишённых лиганд-связывающего домена), ингибируя активность USP12 (фермента системы деубиквитинирования, который сам является также коактиватором андрогенового рецептора [29, 30]).

Абиратерон и галетерон способны влиять на механизмы регуляции клеточного цикла, внутриклеточного сигналинга и апоптоза. Обработка клеток LNCaP (андроген-зависимых) и PC-3 (андроген-независимых) абиратероном вызывала снижение уровня рецепторов TGF $\beta$  I и II и белков-посредников SMAD 3 и 4, – белков, вовлечённых в сигнальные пути цитокина TGF $\beta$  [31, 32]. Сигнальный путь TGF $\beta$  играет важную роль в пролиферации опухолевых клеток, росте опухоли, и, особенно, в возникновении метастаз. Абиратерон активирует белок p53 – транскрипционный фактор, выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей и проапоптотического фактора для “дефектных” клеток. Абиратерон подавляет экспрессию генов анти-апоптотических факторов – сурвивина, p21 и каспазы CASP3, одновременно повышая уровень аннексина V и степень его интернализации в мембрану клетки (что является достоверным маркером апоптоза) [33].

В клетках карциномы простаты PC-3, LNCaP, CWR22Rv1 и карциномы поджелудочной железы MiaPaCa-2, S2-013, MiaPaCa-GR и MiaPaCa-GTR галетерон подавлял сигнальные пути Mnk1/2-eIF4E и NF- $\kappa$ B способствуя деградации киназы Mnk1. При этом наблюдалось снижение экспрессии генов Snail, Slug, N-кадгерина, виментина и MMP-2/-9, белковые продукты которых задействованы в миграции опухолевых клеток и, соответственно, в метастазировании [32-34]. Галетерон способен не только подавлять сигнальные пути, важные для роста, пролиферации и миграции опухолевых клеток, но и селективно активировать некоторые про-апоптотические факторы. Так, показано, что галетерон способен повышать уровень про-апоптотических факторов Bax/Bcl2 и индуцировать апоптоз, опосредованный выходом цитохрома c в клетку [32-34].

Под действием стероидогенных ферментов и абиратерон, и галетерон подвергаются метаболическим превращениям. Основной метаболит абиратерона – 17-(3-пиридил)-андроста-4,16-диен-3-он **4** (D4A) был идентифицирован в плазме крови подопытных мышей, в плазме крови пациентов, принимавших ацетат абиратерона, и в клетках LNCaP, трансфицированных геном 3 $\beta$ -HSD [35]. Основной метаболит галетерона 17-(1H-бензимидазол-1-ил)-андроста-4,16-диен-3-он **5** (D4G) был идентифицирован в плазме крови подопытных мышей и клетках

НЕК293, трансфицированных генами стероидогенных ферментов [36].

Окисление абиратерона в D4A и галетерона в D4G происходит в присутствии  $3\beta$ -HSD, при этом абиратерон и галетерон, являясь конкурентными субстратами  $3\beta$ -HSD 1 и 2, эффективно подавляют превращение дигидроэпиандростерона в 3,17-андрост-4-ен-дион [37].

D4A **4** и D4G **5** не накапливаются в организме, а превращаются в насыщенные кетопроизводные **6, 9, 12, 15** под действием  $5\alpha$ SR и  $5\beta$ SR, соответственно. Каждый из этих кетостероидов и в присутствии  $3\beta$ -HSD способен восстанавливаться до  $3\alpha$ - или  $3\beta$ -гидроксистероида (**7, 8, 10, 11** и **13, 14, 16, 17**, соответственно). Таким образом, при приёме абиратерона или галетерона в каждом случае образуется по крайней мере 6 новых биологически активных соединений (рисунок).

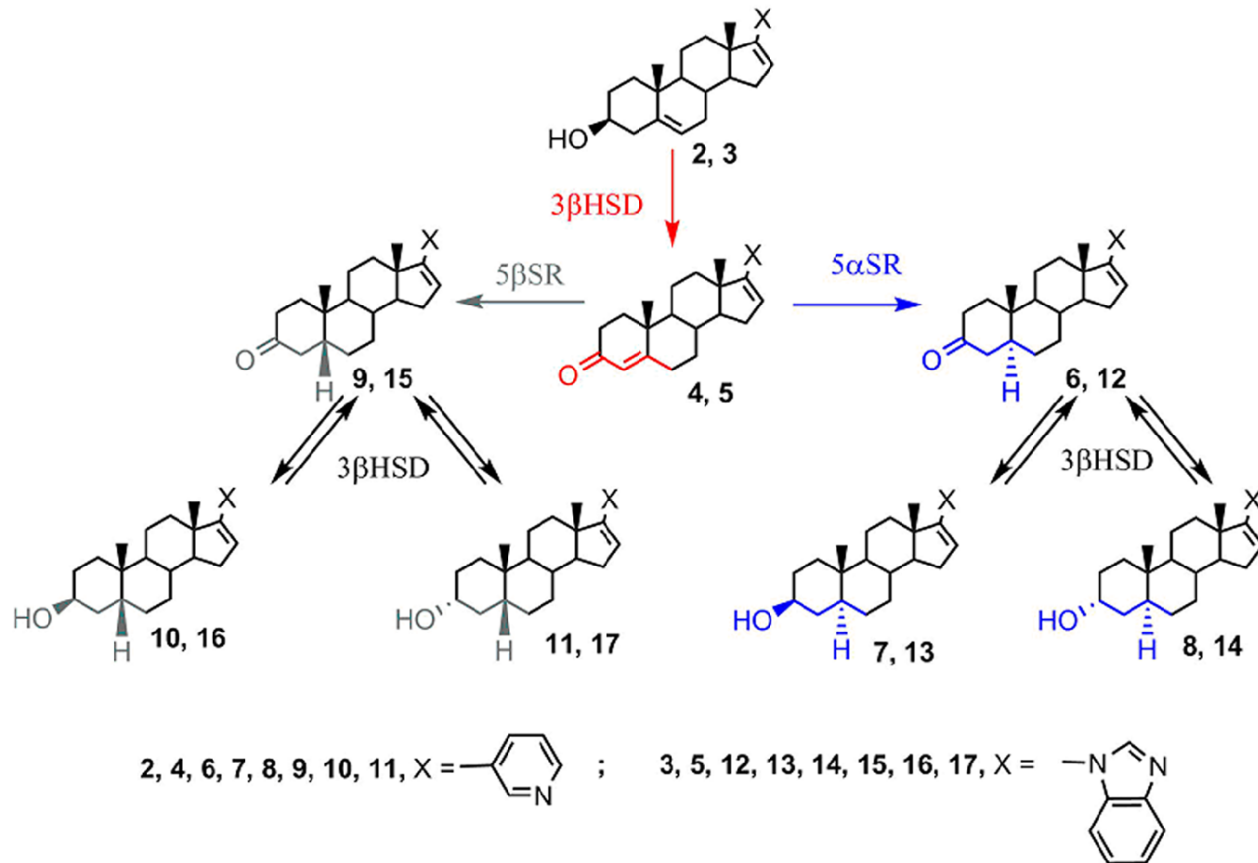
Метаболиты абиратерона и галетерона показали значительный фармакологический потенциал, а также продемонстрировали, что незначительные изменения в структуре могут привести к новым соединениям, биологическая активность которых существенно отличается от таковой для абиратерона и галетерона. В настоящее время в лабораториях по всему миру проводятся работы по направленной химической модификации структур абиратерона и галетерона с целью получения новых аналогов и производных с улучшенной биологической активностью (подход, который в современной медицинской химии принято называть “оптимизацией структуры соединений-лидеров”).

## 2. ПРОИЗВОДНЫЕ И АНАЛОГИ АБИРАТЕРОНА И ГАЛЕТЕРОНА

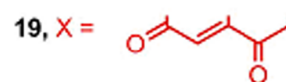
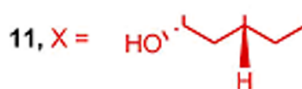
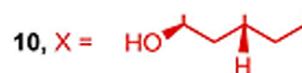
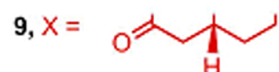
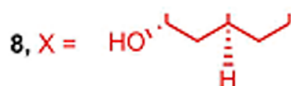
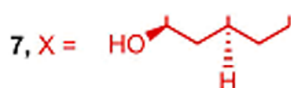
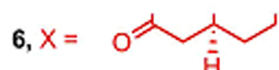
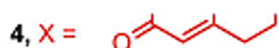
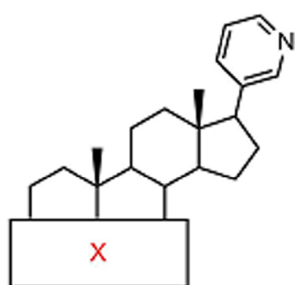
Исследование биологической активности и фармакологического потенциала метаболитов абиратерона и родственных соединений было проведено с использованием соединений **4, 6-11, 18** полученных встречным синтезом [35-39]. Соединения **4, 8, 9** связывались с CYP17A1 и ингибировали его активность аналогично абиратерону, а ингибиторная активность  $3\alpha$ -гидрокси-4-ен аналога **18** была ниже на 3 порядка [38]. Введение 6-кетогруппы существенно снижала ингибиторную активность – дикетостероид **19** слабо подавлял каталитическую активность CYP17A1 [40] (формула 2).

Метаболиты **4** и **9** обладали высоким сродством к андрогеновому рецептору дикого типа и мутантной форме T877A, сродство абиратерона **2** и метаболита **8** было существенно ниже. Метаболит **9** активировал андрогеновый рецептор и стимулировал экспрессию рецептор-зависимых генов, подобно дигидротестостерону, в то время как метаболиты **8, 10, 11** не проявляли активности [35].

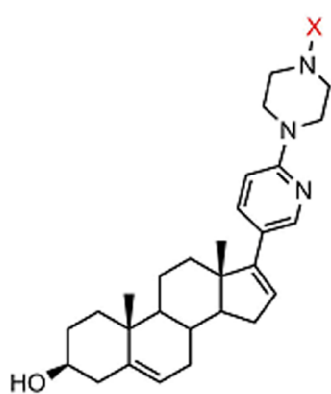
Метаболизм абиратерона **2** и D4A **4** с образованием  $5\alpha$ -H производных **6, 7, 8** вносит существенный вклад в противоопухолевую активность препарата; нежелательное превращение D4A в неактивные  $5\beta$ -H производные **9, 10, 11** под действием стероид- $5\beta$ -редуктазы печени подавлялось приемом дутастерида (препарата на основе 4-азапрегнена, избирательно ингибирующего этот фермент) [35, 39].



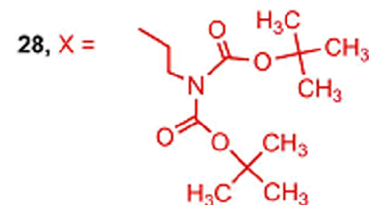
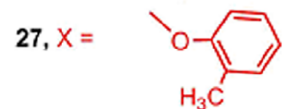
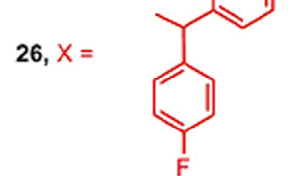
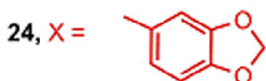
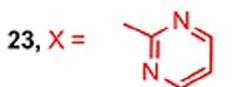
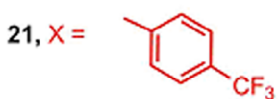
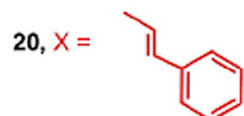
**Рисунок.** Метаболизм абиратерона и галетерона.  $5\alpha$ SR -  $5\alpha$ -редуктаза;  $5\beta$ -редуктаза,  $3\beta$ -HSD -  $3\beta$ -стероиддегидрогеназа.



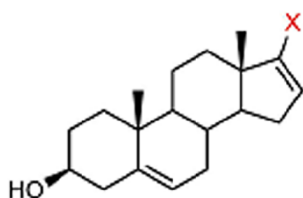
Формула 2.



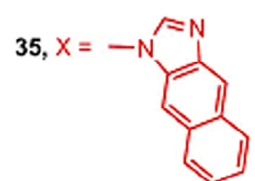
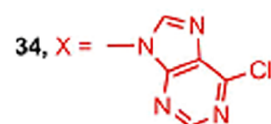
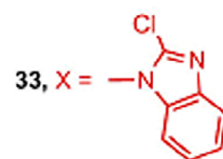
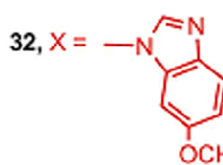
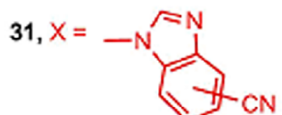
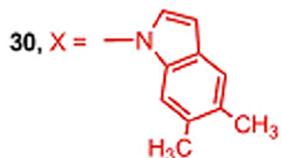
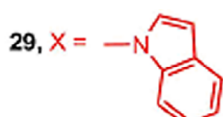
20 - 28



Формула 3.



29 - 35



Формула 4.



В работе [41] были синтезированы и исследованы производные абиратерона **20-28**, содержащие объёмистые заместители в пиридиновом цикле (формула 3).

Соединение **23** избирательно подавляло активность CYP17A1, а соединение **26** – активность CYP19, однако ингибиторная активность была невысока. Молекулярный докинг показал, что связывание ингибитора **23** в активном центре CYP17A1 существенно отличалось от связывания абиратерона. Соединения **24**, **26**, **28** подавляли пролиферацию и стимулировали апоптоз только в гормон-независимых клетках карциномы простаты DU-145 и PC-3 [41].

С целью поиска новых антиандрогенов в работах [42, 43] был проведён синтез новых аналогов галетерона, в которых последовательно варьировались структуры заместителей в положениях **17**, **16**, **3**, а также изменялось количество и положение двойных связей в стероидном фрагменте (формула 4).

В ряду аналогов галетерона **29-35** не было выявлено соединений, обладающих сродством к андрогеновому рецептору, кроме того, соединения **29**, **30** и **35** стимулировали активность рецептора

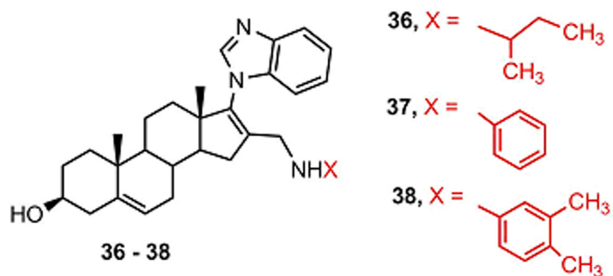
и не подавляли пролиферацию клеток LNCaP. Способность подавлять активность CYP17A1 у соединения **29** была ниже чем у галетерона в 200 раз.

Введение в молекулу галетерона заместителей в положение 16 (соединения **36-38**) приводила к полной потере противоопухолевой активности (формула 5).

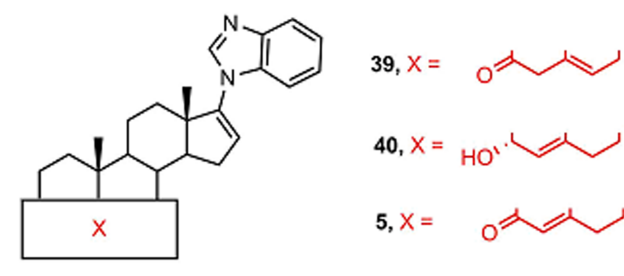
Антипролиферативная активность соединений **39** и **40** была существенно ниже (в 5 раз), чем активность галетерона **3** и соответствующего 3-кето-4-ен-производного **5** (формула 6).

Аналоги галетерона, содержащие эстранный фрагмент вместо андростанового (**41-43**), слабо подавляли стимулированную дигидротестостероном активность андрогенового рецептора, но кислота **42** вызывала быструю деградацию андрогенового рецептора (формула 7).

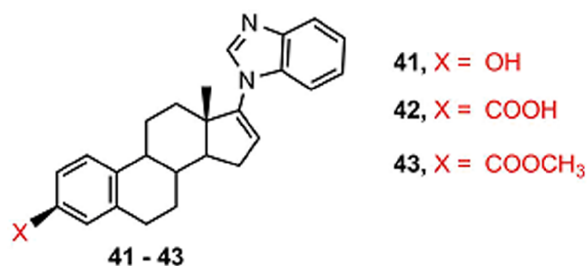
6-Замещённый имидазолид **44** эффективно подавлял стимулированную дигидротестостероном активность андрогенового рецептора, но активность этого соединения была значительно слабее, чем у 3-замещённого имидазолида **53** (формула 8).



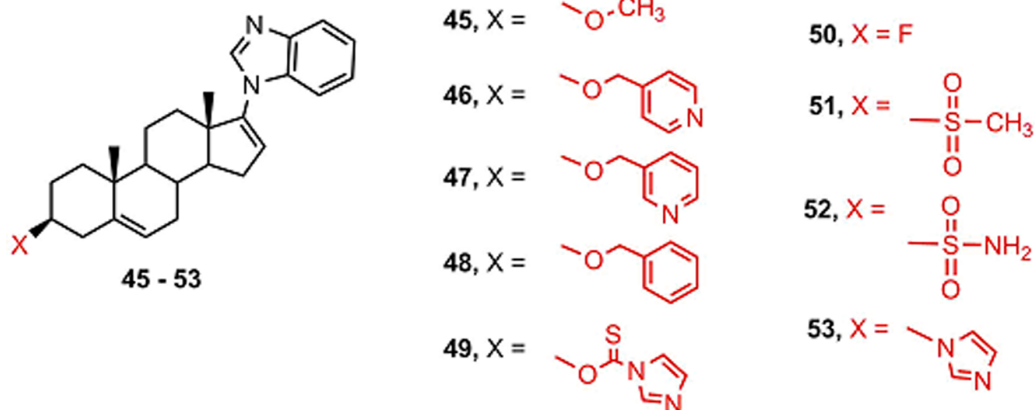
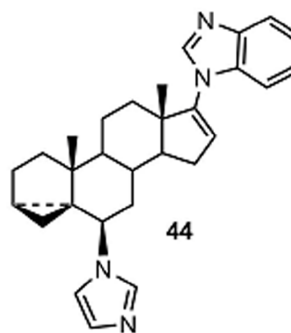
Формула 5.



Формула 6.



Формула 7.

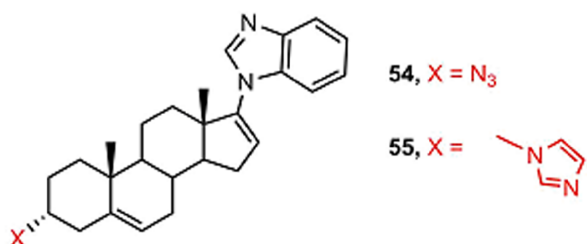


Формула 8.

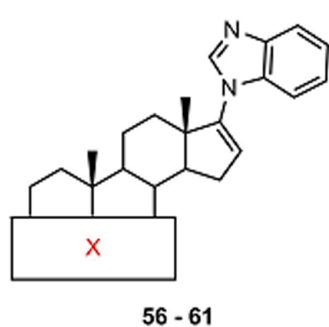
В ряду 3 $\beta$ -замещенных производных галетерона 45-53 соединения 49 и 53 полностью блокировали активность андрогенового рецептора, соединения 45 и 46 показали высокую активность, остальные соединения были неактивными. Соединение 46 сильно ускоряло деградацию мутантного андрогенового рецептора ARV7.

Антиандрогенная и антипролиферативная активность 3 $\alpha$ -имидазолида 55 была на порядок ниже, чем у соответствующего 3 $\beta$ -изомера 53 (формула 9).

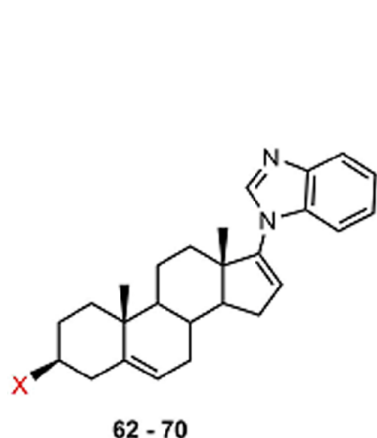
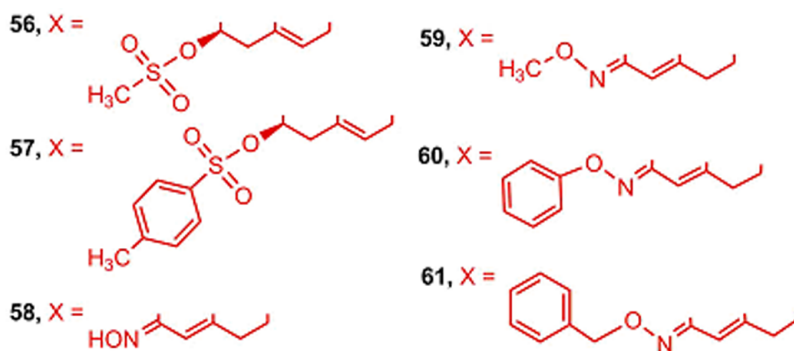
3 $\beta$ -Мезилат (56) и 3 $\beta$ -тозилат (57) галетерона слабо подавляли пролиферацию клеток LNCaP, а оксимы имели значительную антипролиферативную активность, которая убывала в ряду 58 > 59 > 60 (активность бензилоксима 61 не исследовалась из-за низкой растворимости) (формула 10).



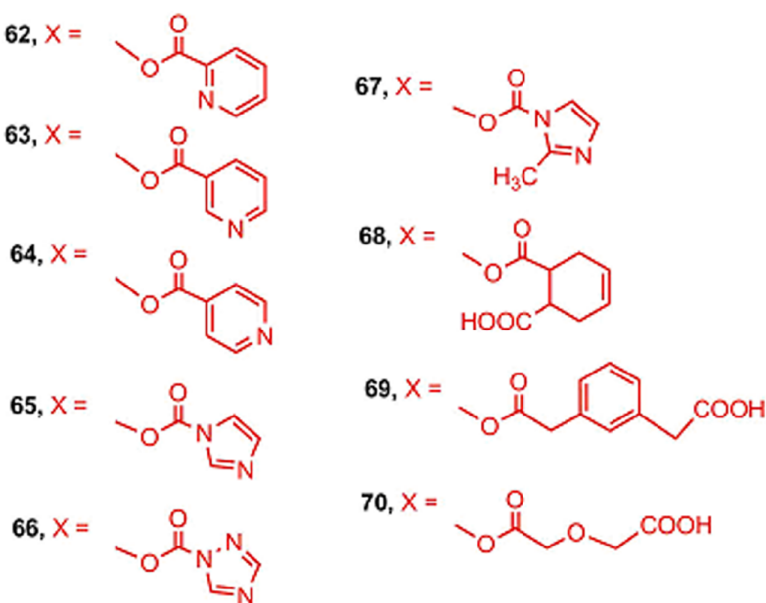
Формула 9.



Формула 10.



Формула 11.



Ацилирование галетерона пиридинкарбоновыми кислотами приводило к соединениям 62-64, сильно подавляющим активность андрогенового рецептора и пролиферацию клеток LNCaP. Активность соединения 62 соответствовала активности галетерона. Самым сильным антиандрогенным и антипролиферативным эффектом обладал имидазолкарбамат 65, активность которого превосходила активность галетерона в 4 раза. Введение заместителя в имидазольный цикл (67) или замена имидазольного цикла на триазольный (66) резко снижала активность.

В результате авторы пришли к выводу, что модификация галетерона в положении 3 $\beta$  остатком имидазолкарбоновой кислоты (65) или его превращение в (4-пиридил)метилловый эфир (47) – перспективный подход к получению новых противоопухолевых препаратов с оптимизированной структурой [42, 43] (формула 11).

### 3. ПРОИЗВОДНЫЕ АНДРОСТАНА, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛ ПРИ C17

В рамках программ по поиску новых противораковых агентов в нескольких лабораториях проведён синтез новых стероидных производных,

в структуре которых присутствовал арил-замещённый азотистый гетероцикл (пиразоловый, пиразолиновый, оксазоловый, оксазолиновый, оксазиновый, изоксазоловый) связанный с атомом С17 стероида. По сравнению с ингибиторами СYP17A1, разработанными ранее [8-16], эти производные, как правило, слабее подавляли активность фермента, однако многие соединения этой серии проявляли высокую антипролиферативную активность в опухолевых клетках.

В работе [44] был осуществлен синтез серии арил-замещённых стероидных пиразолинов **71-80** и проведён скрининг их биологической активности в культуре клеток карциномы кишечника (HT-29, HCT-15), легких (HOP-62, A-549), молочной железы (MCF-7) и глиобластомы (SF-295). Соединения **72**, **73**, **75** и **80** показали высокую токсичность для клеток HT-29 и HCT-15, а соединение **71** – в клетках MCF-7 (формула 12).

Стероидные производные, содержащие арил-замещённые изоксазолиновый (**81-86**) и оксазолиновый фрагменты (**87-93**), подавляли рост клеток карциномы простаты LNCaP, PC-3 и DU-145 [45] (формула 13).

Наибольшую антипролиферативную активность проявляли изоксазолины **81** и **85**, содержащие электронодонорные заместители и оксазолин **87** (формула 14).

В работе [46] изучали эффекты арил-замещённых оксазолиновых производных 3 $\beta$ -гидроксиандрост-5-ена

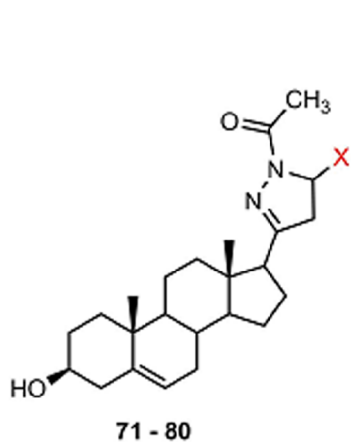
(**94-100**) и 3-кетоандрост-4-ена (**101-107**) на активность СYP17A1 (формула 15).

3 $\beta$ -Гидроксипроизводные не проявляли ингибирующей активности, а 3-кето-производные ингибировали активность этого фермента. Наиболее активными ингибиторами являлись кетостероиды **103** и **106**, однако их активность была в 15 раз ниже активности кетоканазола. В отличие от оксазолиновых производных ни одно из оксазиновых производных (**108-119**) не обладало ингибиторными свойствами [47] (формула 16).

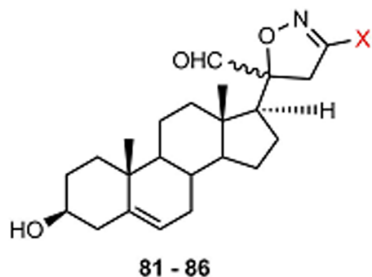
В работе [48] был проведён синтез арил-замещённых пиразолов **120-123** и пиразолинов **124-133**. Синтезированные соединения исследовались в качестве ингибиторов 5 $\alpha$ SR. Наиболее активными ингибиторами оказались соединения **121**, **125** и **126** с галогенсодержащими заместителями, однако различия в ингибиторной активности были незначительными (формулы 17, 18).

В работе [49] проводилось сравнительное изучение серии стероидных пиразолов, различающихся положением заместителей в гетероцикле (**134-153**) в качестве ингибиторов СYP17A1 (формула 19).

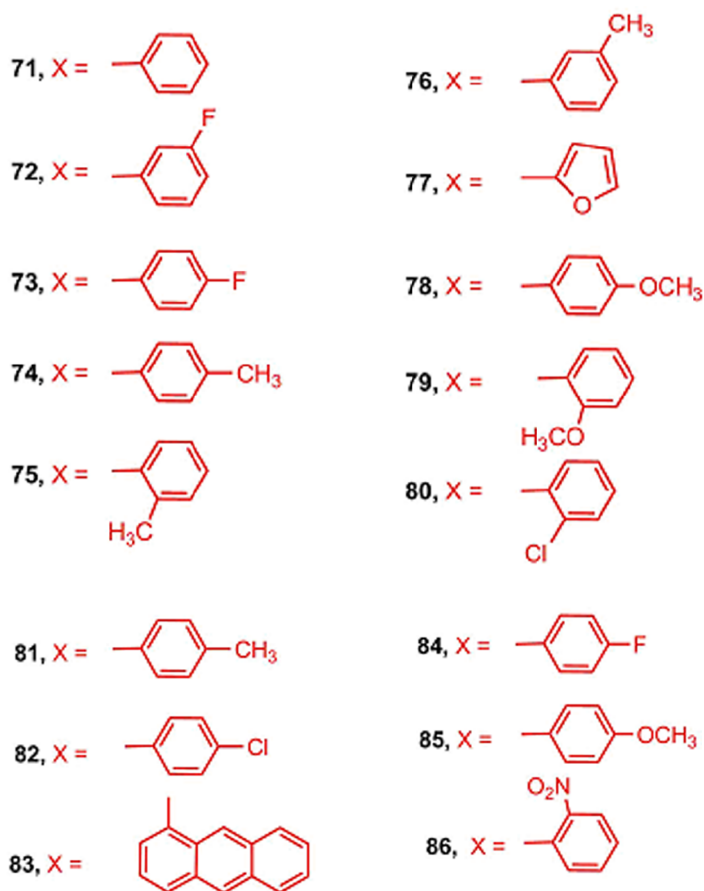
Производные 3 $\beta$ -гидроксиандрост-5-ена **134-138** и **144-148** не обладали ингибиторной активностью; среди производных 3-кетоандрост-4-ена активность фермента подавляли только 17 $\beta$ (1-цианофенил-3-пиразолил)андрост-4-ен-3-он **141** и 17 $\beta$ (1-*n*-метоксифенил-3-пиразолил)андрост-4-ен-3-он **143**; активность наиболее сильного ингибитора (**141**) была слабее

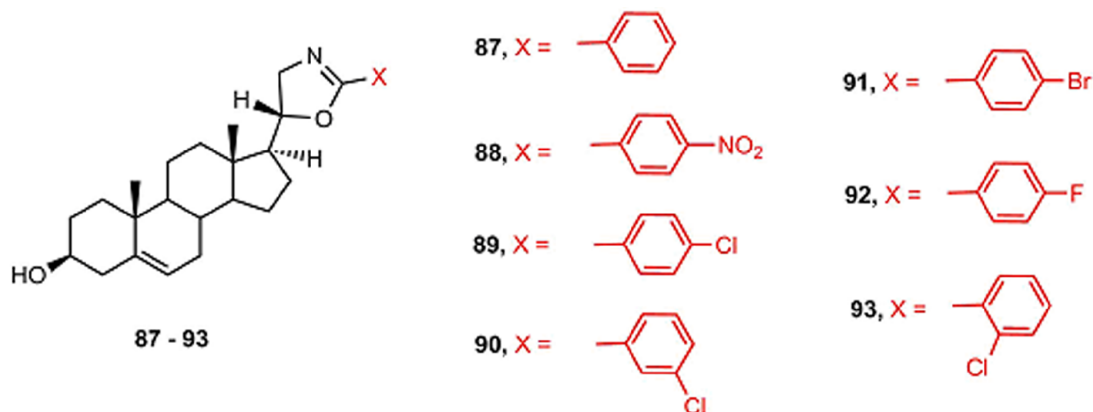


Формула 12.

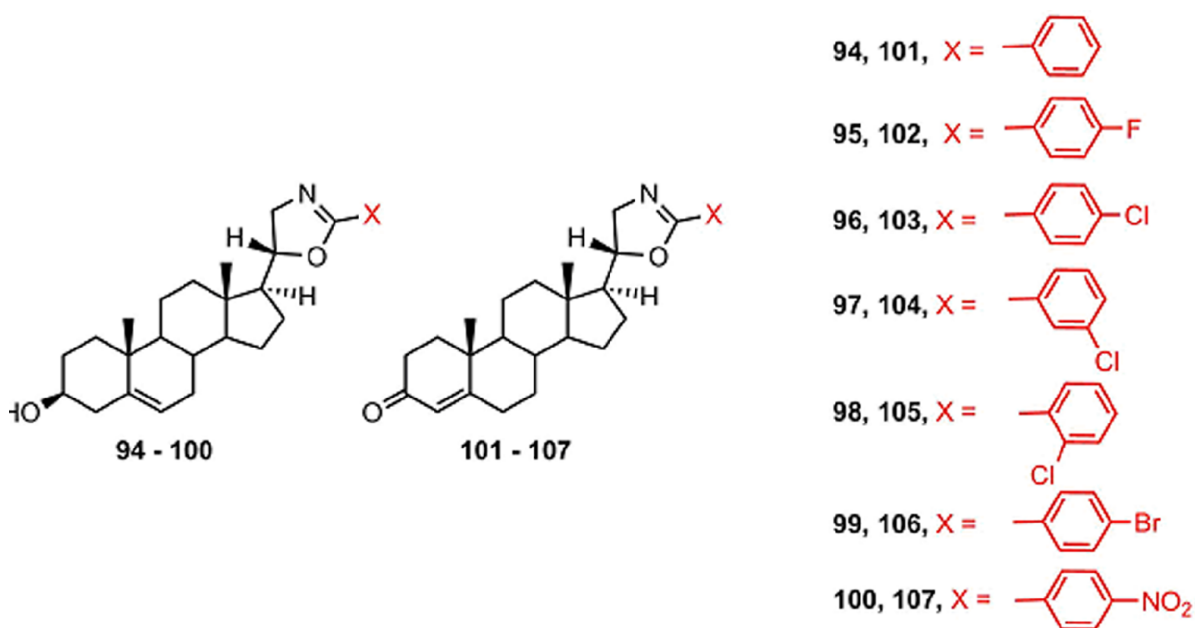


Формула 13.

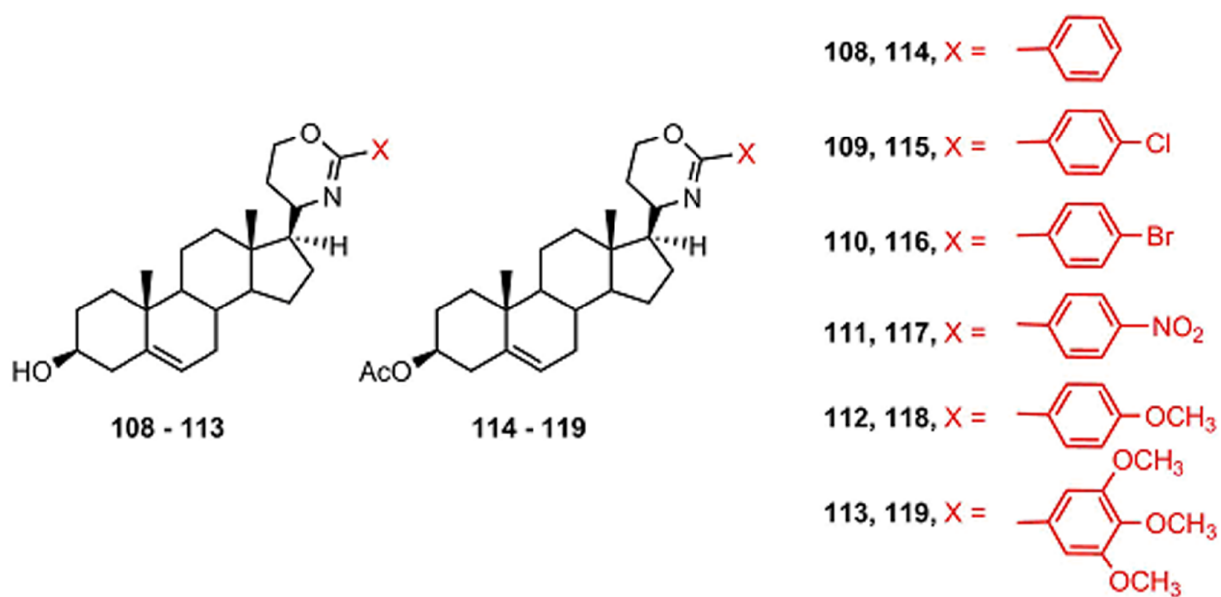




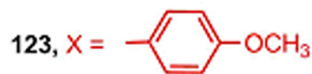
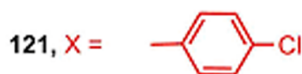
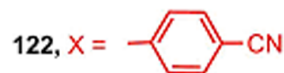
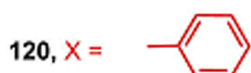
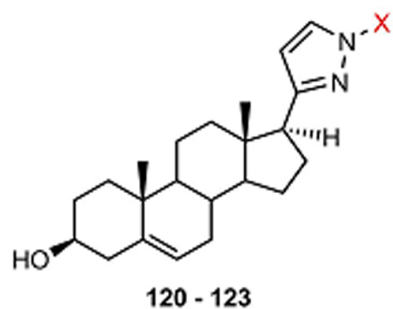
Формула 14.



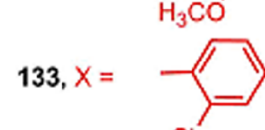
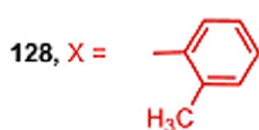
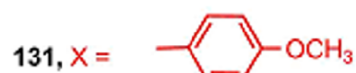
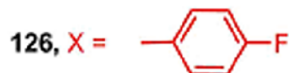
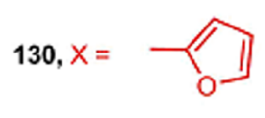
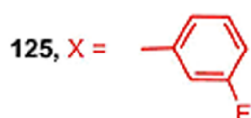
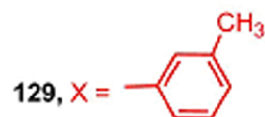
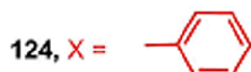
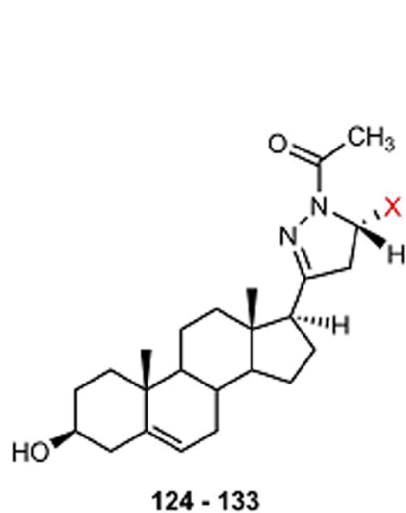
Формула 15.



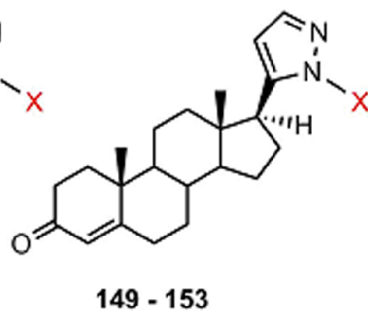
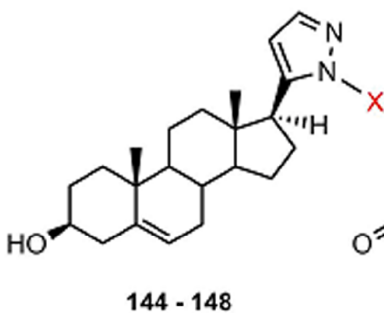
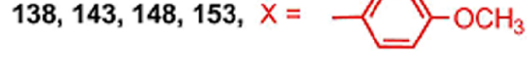
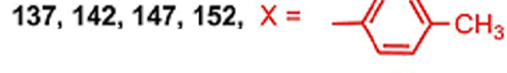
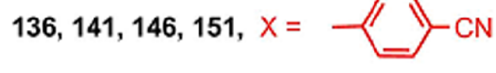
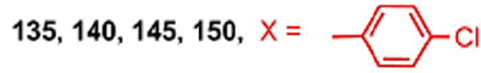
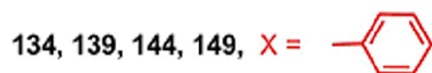
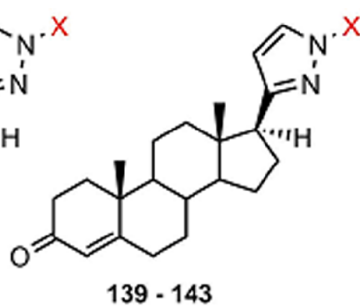
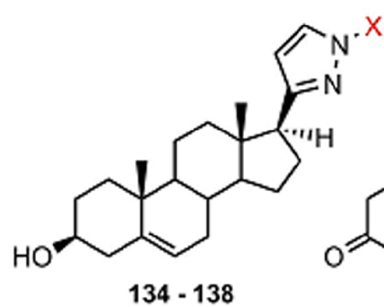
Формула 16.



Формула 17.



Формула 18.



Формула 19.



активности кетоканазола в 60 раз. Можно отметить, что соответствующие 5-пиразолил-содержащие 3-кетопроизводные **151** и **153** не являлись ингибиторами CYP17A1 (формула 20).

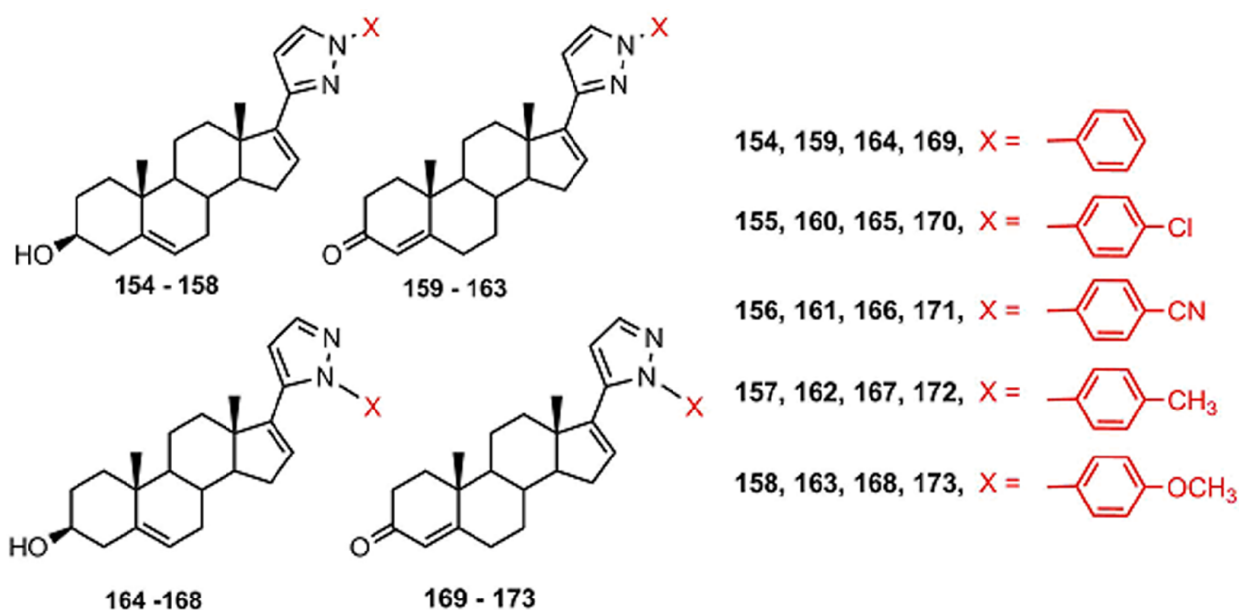
Введение двойной связи в положение 16 стероида и замена 3 $\beta$ -гидрокси-5-ен-фрагмента на 3-кето-4-ен-незначительно увеличивали ингибиторную активность арилзамещенных пиразолинов [50].

Среди  $\Delta^{16}$ -производных (**154-173**) соединения **169**, **171** и **173** ингибировали активность CYP17A1, однако их активность была несопоставимо ниже, чем у незамещенных пиразолинов, исследованных ранее [11-13, 16].

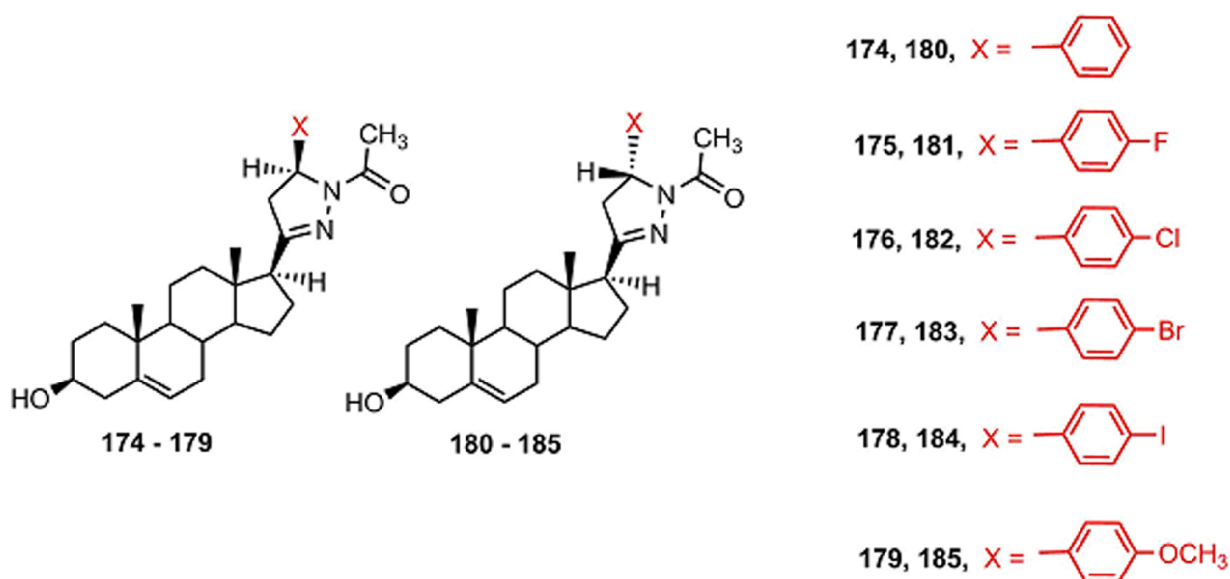
В работе [51] были получены стероидные N-ацетилированные пиразолины, различающиеся конфигурацией атома C5' в гетероцикле (**174-185**) (формула 21).

Ни одно из соединений не ингибировало активность CYP17A1; 5'S-изомеры сильнее подавляли рост клеток HeLa, MCF-7, A2780 и A431 по сравнению с соответствующими 5'R-эпимерами; 5'S-изомерные пиразолины **175** и **179** проявляли наибольший антипролиферативный эффект.

В работе [52] были синтезированы стероидные пиразолы, содержащие ароматический заместитель при N1 или N2 и метоксикарбонильный заместитель при C5' в гетероцикле (**186-215**). Синтезированные соединения были тестированы на способность подавлять активность CYP17A1, 3 $\beta$ -HSD и 17 $\beta$ -HSD3. Ни одно из соединений не подавляло активность CYP17A1, но 3 $\beta$ -гидроксистероиды **196**, **200** и 3-кетостероид **206** эффективно снижали активность 3 $\beta$ -HSD. Среди вышеуказанных соединений были выявлены соединения с высокой антипролиферативной активностью в трёх



Формула 20.

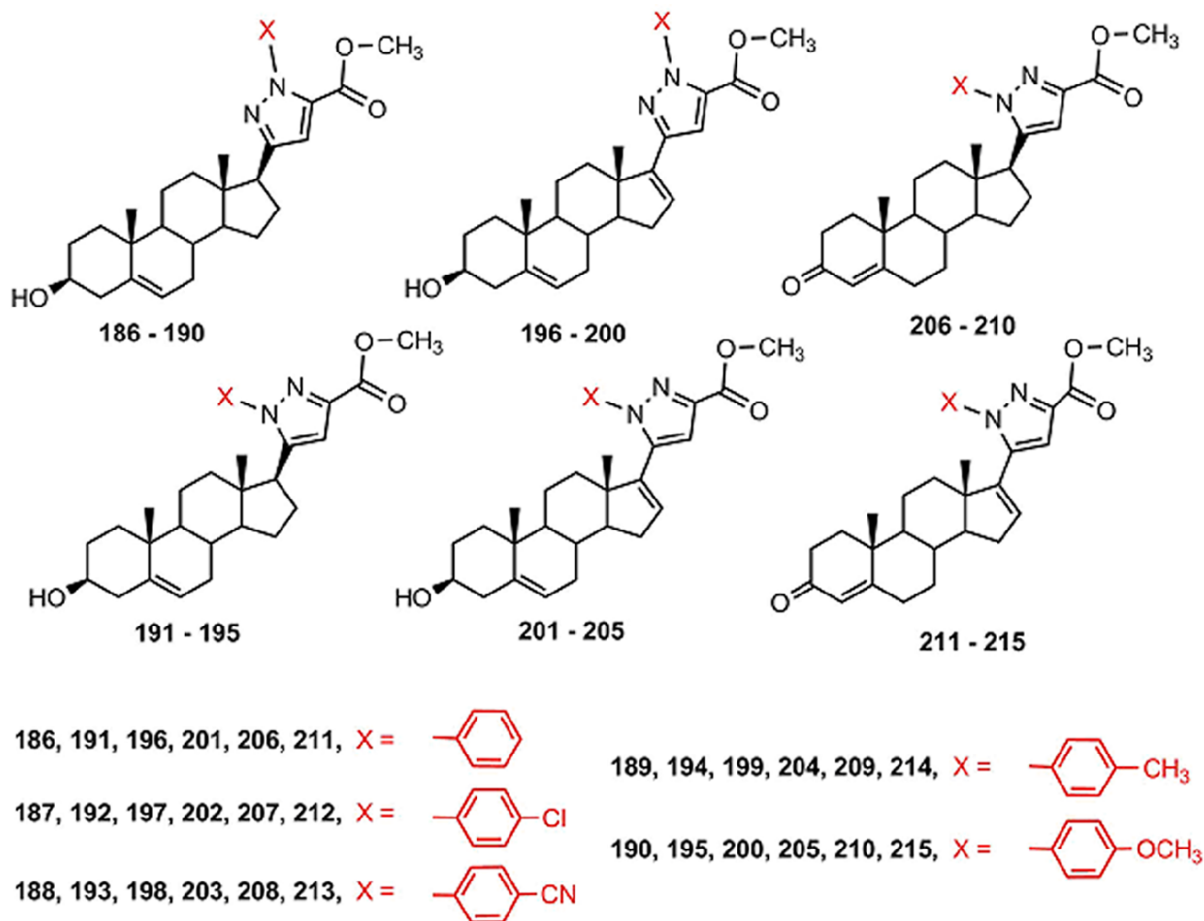


Формула 21.

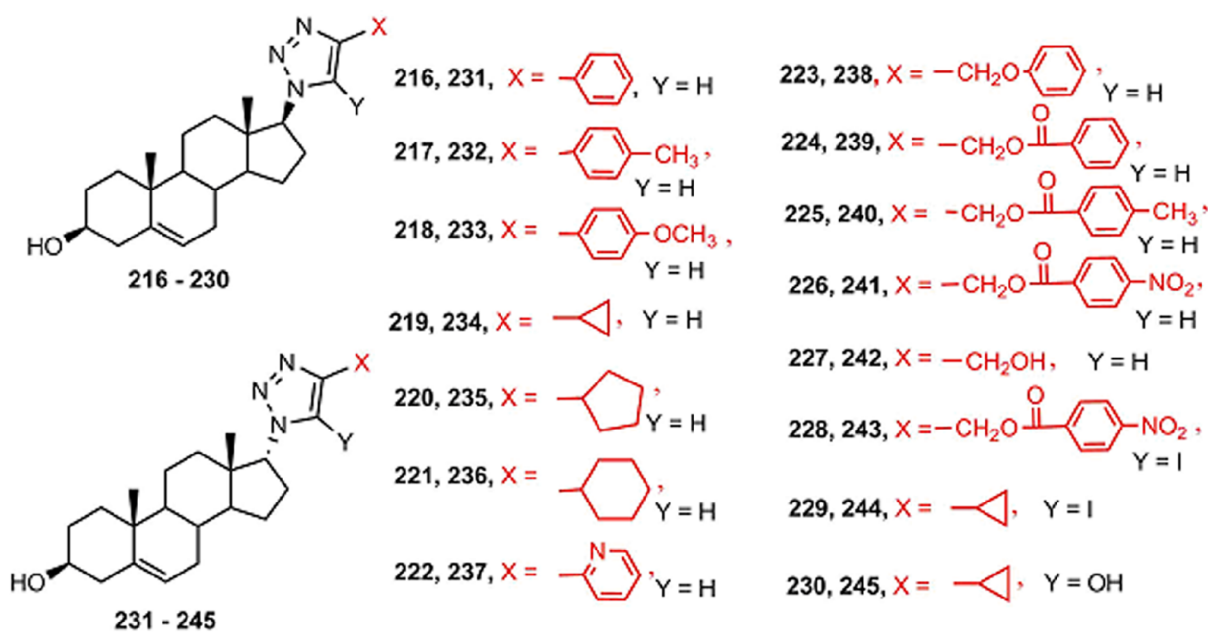
исследованных культурах клеток: HeLa, A431 и MCF-7 (199), а также с избирательной активностью в клетках HeLa (209). Антипролиферативная активность 3 $\beta$ -гидроксистероидов, содержащих насыщенный цикл D, была выше, чем у соответствующих  $\Delta^{16}$ -производных (формула 22).

Изомерные стероидные триазолиды 216-245, различающиеся заместителями в гетероцикле и конфигурацией атома C17, изучались в качестве ингибиторов CYP17A1 [53] (формула 23).

Среди исследованных соединений только 17 $\alpha$ -изомерные триазолиды обладали ингибиторной



Формула 22.



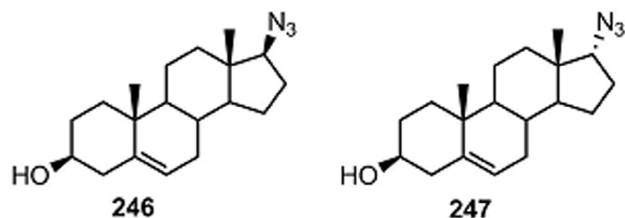
Формула 23.

активностью; наиболее сильными ингибиторами оказались соединения **240** и **245**. Однако, ингибирующая активность  $17\alpha$ -триазиолоидов была на порядок ниже, чем у незамещенного  $17\beta$ -азида **246**. Изомерный  $17\alpha$ -азид **247** слабо ингибировал активность CYP17A1 (формула 24).

#### 4. ПРОИЗВОДНЫЕ ПРЕГНАНА, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛ ПРИ C21

В работе [54] были синтезированы и исследованы  $21$ -триазилил- и  $21$ -имидазолил-замещённые производные  $16$ -дегидропрегненолона **248** и **249** (формула 25).

Оба соединения подавляли рост клеток PC-3, MCF-7, SK-LU-1 (карцинома лёгкого), но антипролиферативная активность имидазолида **249** во всех клетках была выше в 3-8 раз. Соединение **249** подавляло экспрессию генов циклинов D1 и E1 в клетках PC-3 и MCF-7, но не влияло на экспрессию Ki-67, EAG 1, VIM и сурвивина, обладало свойствами антагониста прогестеронового рецептора, но не имело антиандрогенной активности.



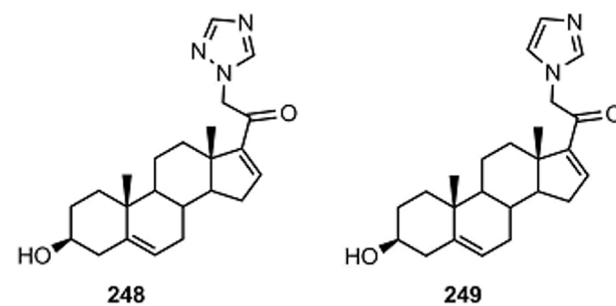
Формула 24.

Биологическая активность ацильных производных  $21$ -триазилил- и  $21$ -имидазолил- $16$ -дегидропрегненолона **250-269** изучалась в работах [55, 56] (формула 26).

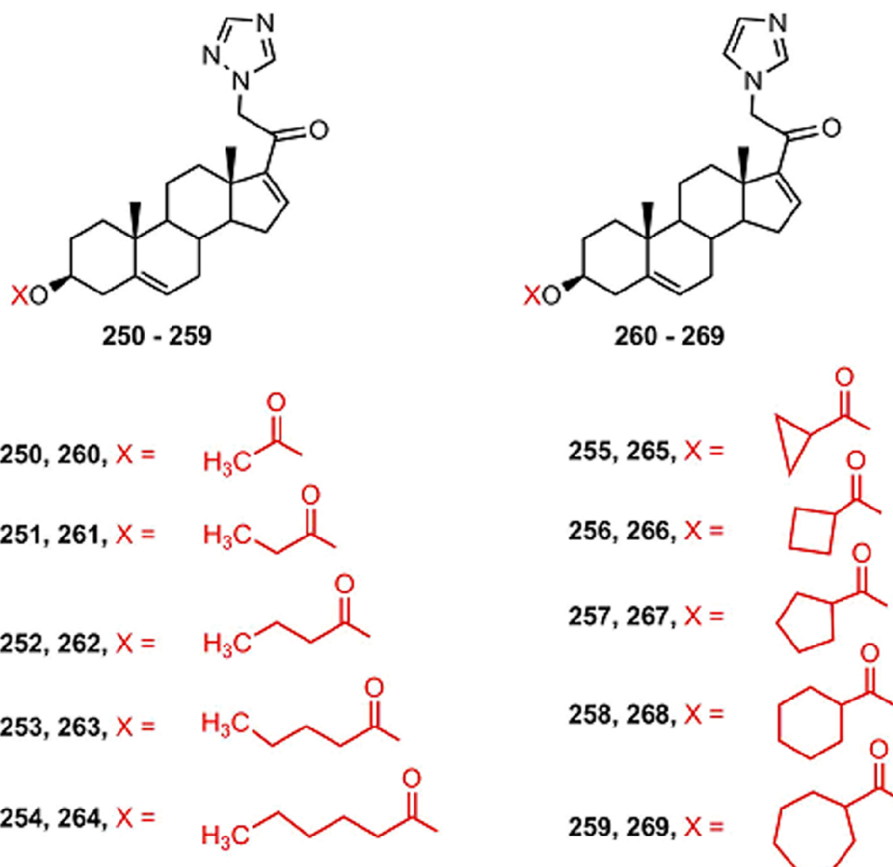
В ряду триазиолоидов эфиры **251** и **253** подавляли активность  $5\alpha$ SR 1 и 2; ацетат **250** обладал высокой цитотоксичностью в клетках SKLU-1; ацильные производные, содержащие остатки алициклических кислот **255-259**, не обладали заметной биологической активностью.

В ряду имидазолидов эфиры, содержащие остатки алициклических кислот, эффективно подавляли активность  $5\alpha$ -редуктазы 2, но не связывались с  $5\alpha$ -редуктазой 1 и андрогеновым рецептором; наибольшей активностью обладал эфир **268**. Ацетат **260** обладал наиболее сильной антипролиферативной активностью в клетках PC-3, MCF-7 и SK-LU-1

Серия замещённых триазилил  $20$ -кетопрегненов **270-278** была исследована на пролиферативную активность в культуре семи опухолевых клеток:



Формула 25.



Формула 26.

PC-3, DU-145 (карцинома простаты), HCT-15, 502713 (карцинома кишечника), HEP-2 (карцинома печени), A-549 (карцинома лёгкого), SF-295 (глиобластома) [57] (формула 27).

Соединения **270**, **271**, **272**, **274**, **276**, **277** показали высокую антипролиферативную активность, причём соединение **274** было наиболее активно во всех тестируемых клетках.

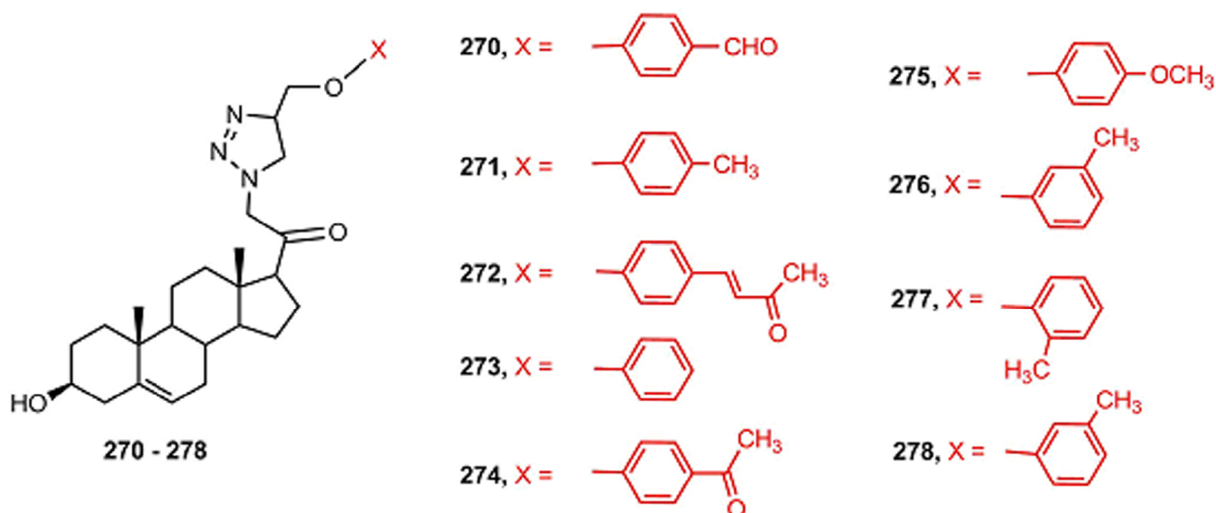
Исследования биологической активности и фармакологического потенциала (2-пиридил)-содержащих производных [17(20)*E*]-21-норпрегнена **279-295** показали, что пиколиниденовые производные, содержащие 3β-гидрокси-5-ен- и 3-оксо-4-ен-фрагменты (**279-281**), эффективно ингибировали CYP17A1; активность убывала в ряду **281** > **279** > **280** [58]. Соединения **281**, **283**, **286** и **287** умеренно подавляли пролиферацию клеток карциномы простаты PC-3 и слабо – клеток карциномы молочной железы MCF-7 [59, 60], однако соединения **279** и **282** сильно подавляли пролиферацию и вызывали апоптоз в клетках карциномы молочной железы MDA-MB-231 [61] (формула 28).

16-Кетоаналоги **289** и **290** подавляли активность CYP17A1 примерно с той же эффективностью, что и 16-незамещённые производные **279** и **281**, и проявляли сильную токсичность в клетках

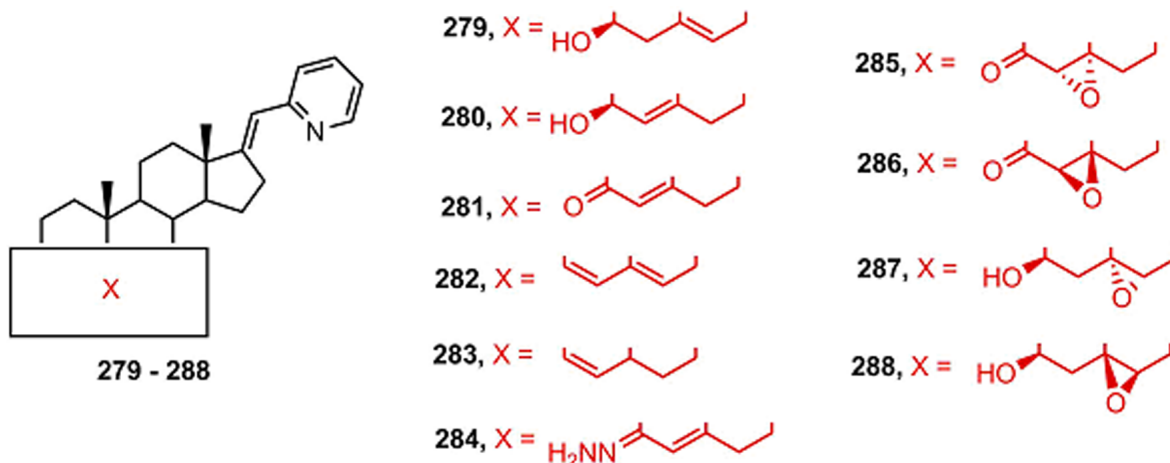
миелоидного лейкоза линии K562 [62]; данные об активности в клетках карциномы простаты отсутствуют (формула 29).

Высокую токсичность в клетках карциномы простаты PC-3 проявляли некоторые производные пиколинилиден-андростана, в которых атом азота был окислен до N-оксида, в частности ацетат **291**. Интересно, что цитотоксичность соответствующего 3β-ацетилованного 5α,6α-эпоксида **292** была ниже в 100 раз, а соответствующего Δ<sup>5</sup> стероида со свободной 3β-гидроксильной группой **293** – в 50 раз; антипролиферативная активность пиколинилиден-N-оксид-содержащих кетостероидов **294** и **295** в клетках PC-3 была умеренной и различалась незначительно [63] (формула 30).

Оксазолин-содержащее производное [17(20)*E*]-21-норпрегнена **296** ингибировало каталитическую активность CYP17A1 сильнее, чем абиратерон; замена оксазолинового фрагмента на 4,4-диметилксазолиновый (**297**) снижало ингибиторную активность на порядок, а замена на бензоксазоловый (**301**) – на два порядка [64-66]. Производные [17(20)*E*]-21-норпрегнена, содержащие полярные (**299** и **300**) или объёмистые (**298**) заместители в положении 4 оксазолинового цикла, не связывались с ферментом и не проявляли ингибиторной активности [40, 65] (формула 31).



Формула 27.



Формула 28.



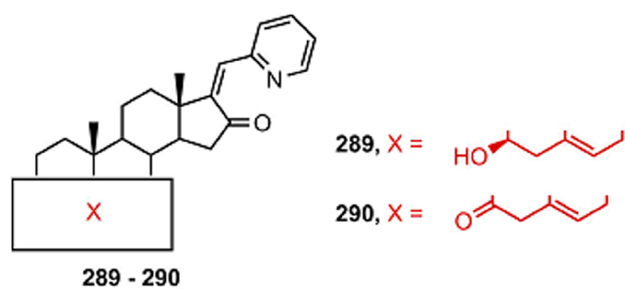
Среди аналогов оксазолина **296**, различающихся структурой колец А и В, сильную ингибиторную активность проявляли 3-кето-4-ен- и секо-А-производные (**302**, **303**). Удаление кислородсодержащей группы в положении 3, замена её на хлор- или метоксигруппу, а также введение кетогруппы в положение 6 приводило к неактивным соединениям **305-309** [66] (формула 32).

Ингибиторная активность оксазолинов, а также их способность подавлять рост клеток карциномы простаты LNCaP и PC-3 снижались в ряду **296** > **303** > **302** (таблица).

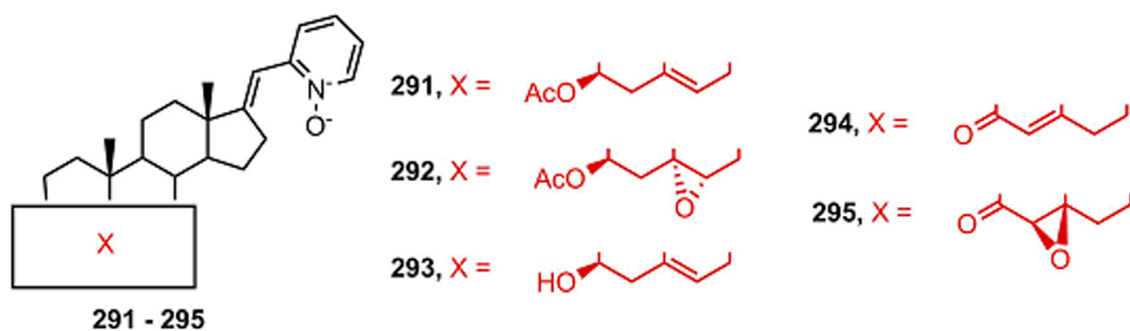
Бензоксазол **301**, слабо ингибирующий активность CYP17A1, а также его аналоги **310-312**, не подавляющие активность фермента, тем не менее, показывали антипролиферативную активность в клетках LNCaP и PC-3, сравнимую с таковой для абиратерона и оксазолинов **296**, **302**, **303** [66] (формула 33).

## 5. ПРОЧИЕ СТЕРОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

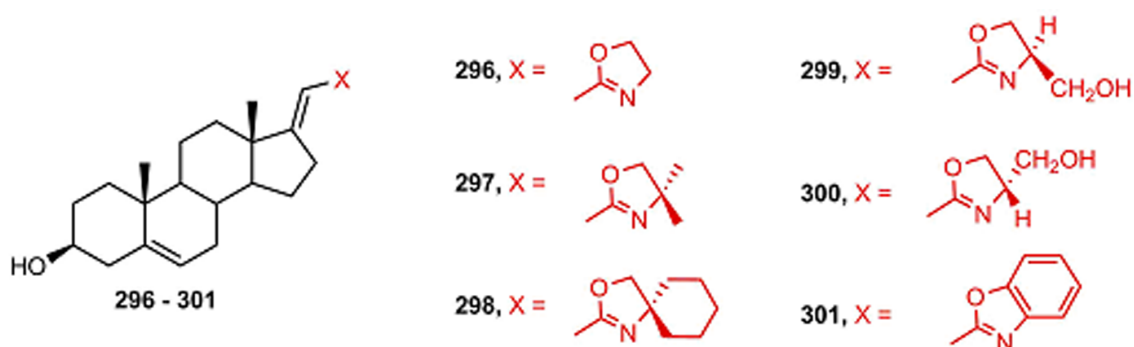
В работе [67] были синтезированы стероидные карбаматы **313-319**. Полученные соединения были исследованы в качестве ингибиторов CYP17A1



Формула 29.



Формула 30.



Формула 31.

и роста клеток PC-3, а также лигандов андрогенового рецептора. Соединения **313** и **318** ингибировали активность CYP17A1, соединения **317** и **319** эффективно подавляли пролиферацию клеток PC-3, карбаматный фрагмент соединений **313-319** имел сродство к андрогеновому рецептору (формула 34).

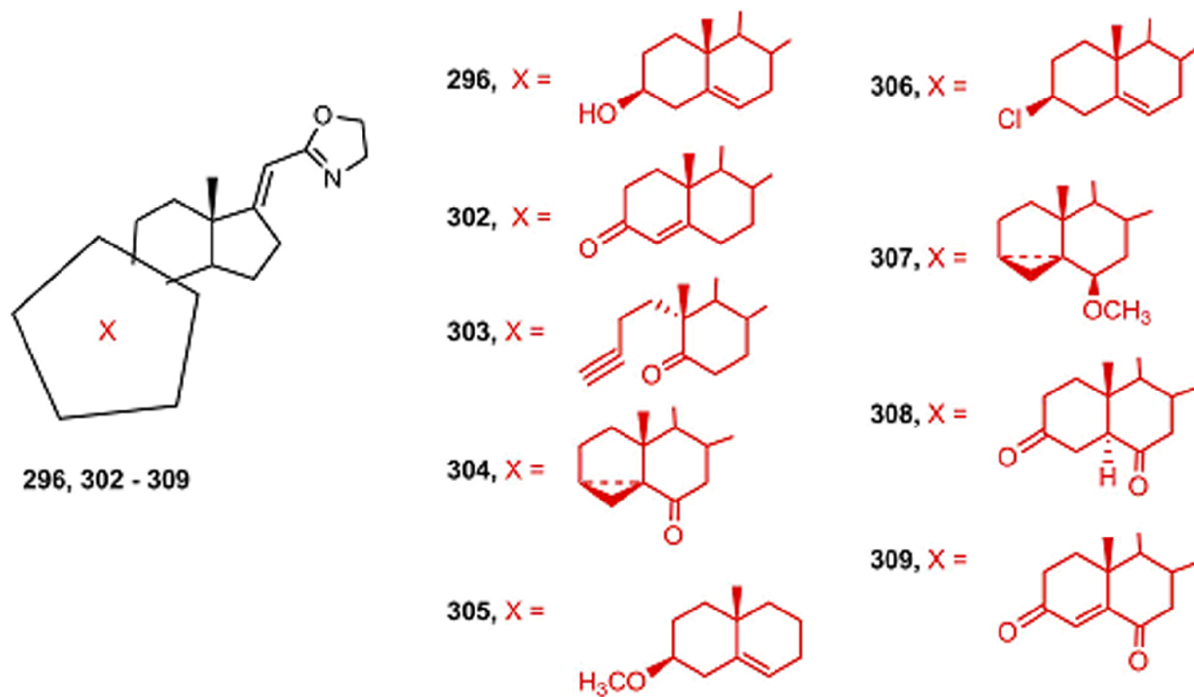
В работе [68] исследовалась серия стероидных 16,17-секо-динитрилов **320-324** в качестве ингибиторов пролиферации клеток MCF-7, MDA-MB-231 (карциномы молочной железы), PC-3 и HeLa (рак шейки матки) (формула 35).

Соединение **323** подавляло пролиферацию клеток MCF-7 и MDA-MB-231 в субмикромольных концентрациях. Молекулярный докинг позволил предсказать высокое сродство 16,17-секо-динитрилов к CYP17A1, ароматазе, андрогеновому рецептору, эстрогеновому рецептору  $\alpha$ , AKR1C, 17 $\beta$ -HSD и/или 3 $\beta$ -HSD.

В работе [69] исследован антипролиферативный и антиандрогеновый эффекты новых производных андрост-4-ен-3-она, содержащих арилкарбамоильную группу при C17 (**325-332**) в клетках LNCaP. Все соединения подавляли пролиферацию клеток, стимулированную тестостероном и дигидротестостероном; наибольшую активность проявляли соединения **330** и **331**; эффект этих соединений был сильнее, чем у известных антиандрогенов финастерид, флутамида и кетоканазола. Амиды **330** и **331** также проявляли антипролиферативную активность в клетках PC-3 и не обладали острой токсичностью (формула 36).

Исследование биологической активности новых производных дегидроэпиандростерона **333-354** [70] показало, что эти соединения являются довольно слабыми ингибиторами 5 $\alpha$ SR 1 и 2 и не связываются с андрогеновым рецептором (формула 37).



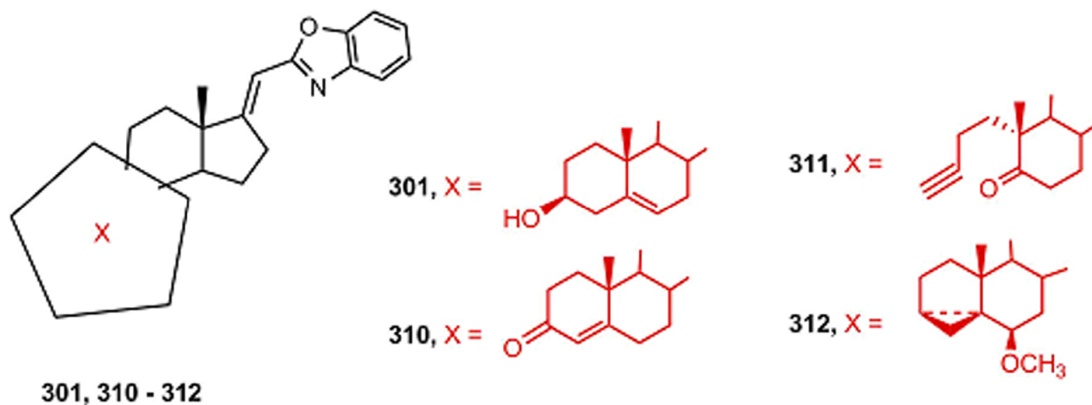


## Формула 32.

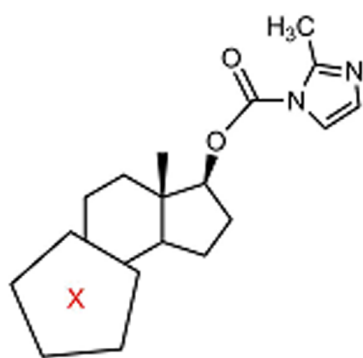
Таблица. Биологическая активность соединений 296-309.

№ соединения	Ингибирование CYP17A1 (IC <sub>50</sub> , мкМ)	Ингибирование роста клеток (GI <sub>50</sub> , мкМ)	
		LNCaP	PC-3
296	0.9	11.0	14.8
297	13.0	ND	ND
298	NI	ND	ND
299	NI	ND	ND
300	NI	ND	ND
301	110	7.9	11.2
302	1.5	14.1	24.2
303	1.1	15.9	32.1
304	NI	ND	ND
305	NI	>50	>50
306	NI	39.0	>50
307	NI	28.0	43.5
308	NI	ND	ND
309	NI	ND	ND

Примечание: NI - не ингибирует, ND - не определяли.

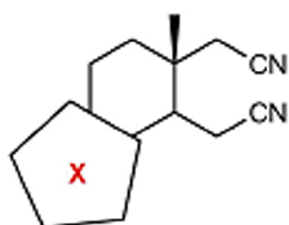


## Формула 33.



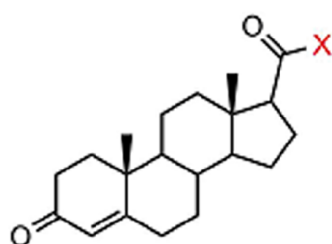
313 - 319

Формула 34.



320 - 324

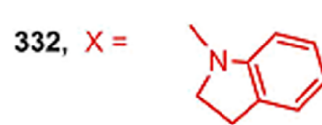
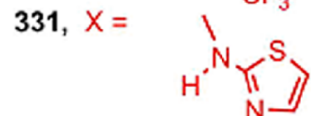
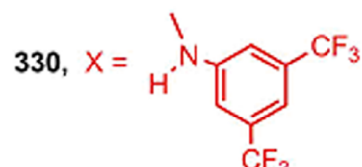
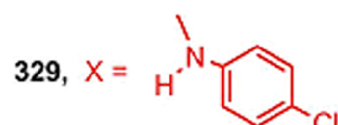
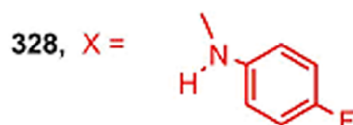
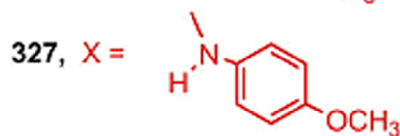
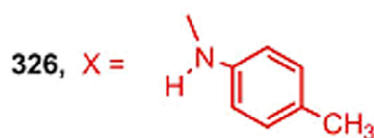
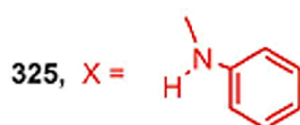
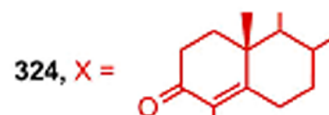
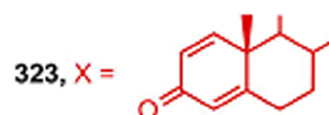
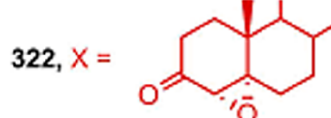
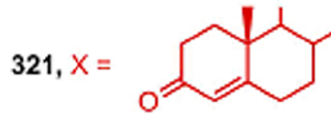
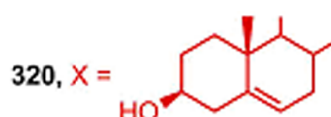
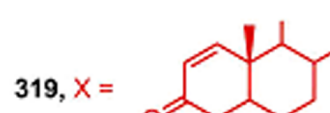
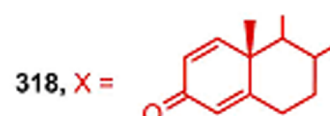
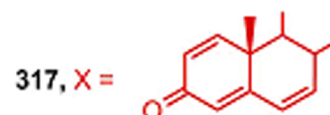
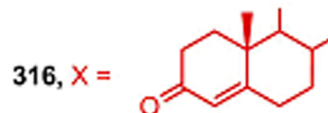
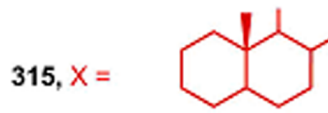
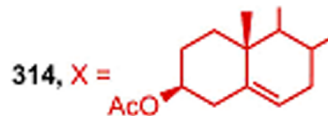
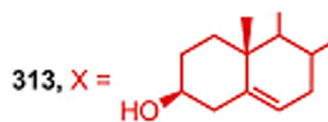
Формула 35.



325 - 332

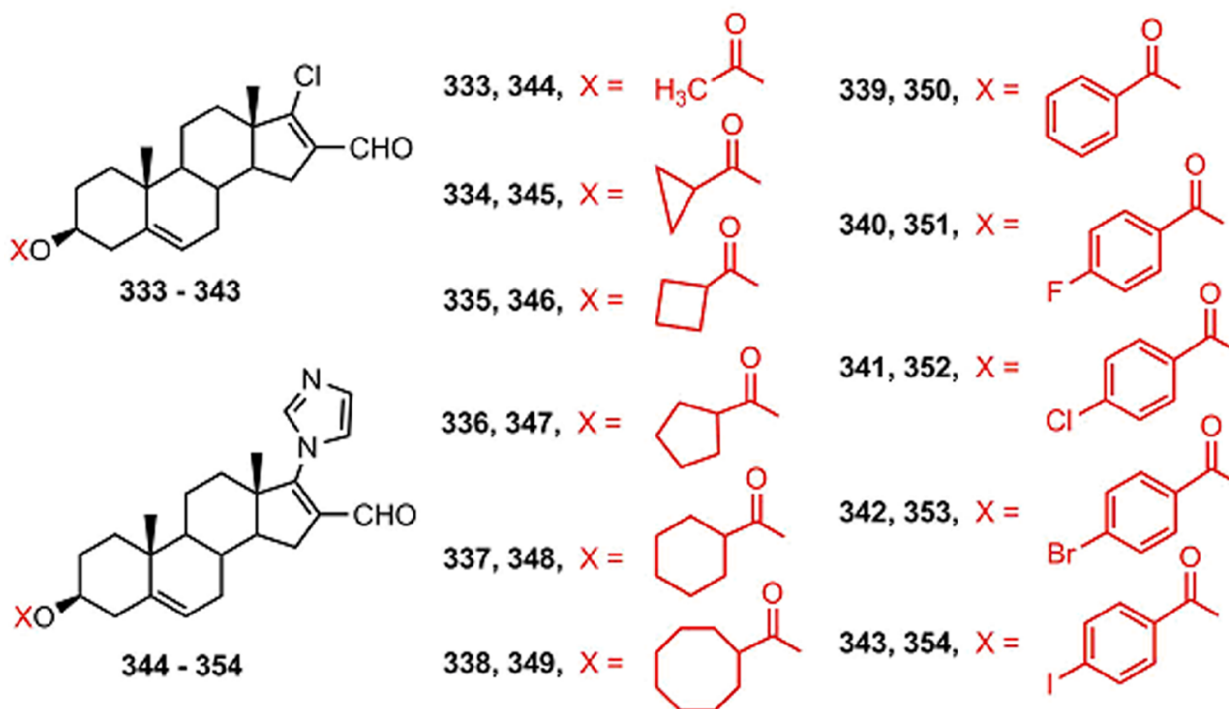
Формула 36.

Тем не менее, стероиды **335**, **351** и **352** показали антиандрогенную активность в экспериментах *in vivo*, сравнимую с финастеридом, а стероиды **342**, **351** и **352** эффективно подавляли рост клеток РС-3. Результаты [70] указывают на высокий фармакологический потенциал производных дегидроэпиандростерона, ацилированных остатками ароматических кислот.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что для разработки новых противоопухолевых агентов большой интерес представляет также направленная модификация стероидных ингибиторов других ферментов стероидогенеза, таких как  $5\alpha$ SR [15, 16, 71, 72] и  $17\beta$ -HSD [73-78]. Природные соединения, в частности



### Формула 37.

стероиды, дают уникальную возможность создания новых библиотек потенциальных лекарств [78-81], а накопленный специалистами огромный массив знаний о структуре и активности стероидов помогает быстро и эффективно проводить скрининг этих библиотек и поиск новых соединений-лидеров.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

### ЛИТЕРАТУРА

- Huggins, C. & Hodges, C.V. (1941) Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Research*, 1(4), 293-297.
- Huggins, C, Stevens R.E., Hodges C.V. (1941). Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Archives of surgery*. 43(2), 209-223. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>.
- Kan, P.B., Hirst, M.A., Feldman, D. (1985) Inhibition of steroidogenic cytochrome P-450 enzymes in rat testis by ketoconazole and related imidazole anti-fungal drugs. *Journal Steroid Biochemistry*, 23(6A), 1023-1029. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(85\)90062-7](https://doi.org/10.1016/0022-4731(85)90062-7).
- de Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K.N., Jones, R.J., Goodman, O.B., Saad, F., Staffurth, J.N., Mainwaring, P., Harland, S., Flaig, T.W., Hutson, T.E., Cheng, T., Patterson, H., Hainsworth, J.D., Ryan, C.J., Sternberg, C.N., Ellard, S.L., Flechon, A., Saleh, M., Scholz, M., Efstathiou, E., Zivi, A., Bianchini, D., Loriot, Y., Chieffo, N., Kheoh, T., Haqq, C.M., Scher, H.I. (2011) Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 364, 1995–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>.
- Handratta, V.D., Vasaitis, T.S., Njar, V.C.O., Gediya, L.K., Kataria, R., Chopra, P., Newman, D., Farquhar, R., Guo, Z., Qiu, Y., Brodie, A.M.H. (2005). Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: Synthesis, *in vitro* biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 2972–2984. <https://doi.org/10.1021/jm040202w>.
- Clement, O.O., Freeman, C.M., Hartmann, R.W., Handratta, V.D., Vasaitis, T.S., Brodie, A.M.H., Njar, V.C.O. (2003) Three dimensional pharmacophore modeling of human CYP17 inhibitors. Potential agents for prostate cancer therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (12), 2345–2351. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm020576u>.
- DeVore, N.M., Scott, E.E. (2012) Cytochrome P450 17A1 structures with prostate cancer drugs Abiraterone and TOK-001. *Nature*, 482(7383), 116-119. <https://doi.org/10.1038/nature10743>.
- Njar, V.C., Brodie, A.M. (1999) Inhibitors of 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17): potential agents for the treatment of prostate cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 5, 163–180.
- Hartmann, R.W., Ehmer, P.B., Haidar, S., Hector, M., Jose, J., Klein, C.D., Seidel, S.B., Sergejew, T.F., Wachall, B.G., Wächter, G.A., Zhuang, Y. (2002) Inhibition of CYP 17, a new strategy for the treatment of prostate cancer. *Archiv der Pharmazie*, 4, 119–128.
- Bruno, R.D., Njar, V.C. (2007). Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti-cancer drug development. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(15), 5047–60. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.046>.
- Baston, E., Leroux, F.R. (2007) Inhibitors of steroidal cytochrome P450 enzymes as targets for drug development. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2(1), 31–58. <https://doi.org/10.2174/157489207779561453>.
- Moreira, V. M., Salvador, J. A. R., Vasaitis, T.S., Njar, V.C.O. (2008) CYP17 Inhibitors for Prostate Cancer Treatment –

- An Update. *Current Medicinal Chemistry*, 15, 868-899. <https://doi.org/10.2174/092986708783955428>.
13. Owen, C.P. (2009) 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17,20-Lyase (P450<sub>17 $\alpha$</sub> ) Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 613-626. <https://doi.org/10.2174/187152009788680046>.
14. Vasaitis, T.S., Bruno, R.D., Njar, V.C.O. (2011) CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 125, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.11.005>.
15. Salvador, J.A.R., Pinto, R.M.A., Silvestre, S.M. (2013) Steroidal 5 $\alpha$ -reductase and 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 137, 199–222. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.04.006>.
16. Salvador, J.A.R., Moreira, V.M., Silvestre, S.M. (2012) Steroidal CYP17 Inhibitors for Prostate Cancer Treatment: From Concept to Clinic. INTECH. Chapter 12. <http://dx.doi.org/10.5772/45948>.
17. Auchus, M.L., Auchus, R.J. (2012) Human steroid biosynthesis for the oncologist. *Journal of Investigative Medicine*, 60(2), 495-503. <http://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182408567>.
18. Yin, L. & Hu, Q. (2014) CYP17 inhibitors - abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents. *Nature Reviews Urology*, 11, 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.274>.
19. Malikova, J., Brixius-Anderko, S., Udhane, S.S., Parween, S., Dick, B., Bernhardt, R., Pandey, A.V. (2017) CYP17A1 inhibitor abiraterone, an anti-prostate cancer drug, also inhibits the 21-hydroxylase activity of CYP21A2. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 174, 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.007>.
20. Mostaghel, E.A., Marck, B., Plymate, S., Vessella, R.L., Balk, S.P., Matsumoto, A.M., Nelson, P.S., Montgomery, R.B. (2011) Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clinical Cancer Research*, 17(18), 5913–5925. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0728>.
21. Yip, C.K.Y., Bansal, S., Wong, S.Y., Lau, A.J. (2018) Identification of Galeterone and Abiraterone as Inhibitors of Dehydroepiandrosterone Sulfonation Catalyzed by Human Hepatic Cytosol, SULT2A1, SULT2B1b, and SULT1E1. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(4), 470-482. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.078980>.
22. Udhane, S.S., Dick, B., Hu, Q., Hartmann, R.H., Pandey, A.V. (2016) Specificity of anti-prostate cancer CYP17A1 inhibitors on androgen biosynthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 477(4), 1005-1010. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.019>.
23. Pia, A., Vignani, F., Attard, G., Tucci, M., Bironzo, P., Scagliotti, G., Arlt, W., Terzolo, M. & Berruti, A. (2013) Strategies for managing ACTH dependent mineralocorticoid excess induced by abiraterone. *Cancer Treatment Reviews*, 39(8), 966-973. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.03.003>.
24. Richards, J., Lim, A.C., Hay, C.W., Taylor, A.E., Wingate, A., Nowakowska, K., Pezaro, C., Carreira, S., Goodall, J., Arlt, W., McEwan, I.J., de Bono, J.S., Attard, G. (2012) Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Research*, 72(9), 2176-2182. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3980>.
25. Norris, J.D., Ellison, S.J., Baker, J.G., Stagg, D.B., Wardell, S.E., Park, S., Alley, H.M., Baldi, R.M., Yllanes, A., Andreano, K.J., Stice, J.P., Lawrence, S.A., Eisner, J.R., Price, D.K., Moore, W.R., Formlag, W.D., McDonnell, D.P. (2017) Androgen receptor antagonism drives cytochrome P450 17A1 inhibitor efficacy in prostate cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(6), 2326-2338. <https://doi.org/10.1172/JCI87328>.
26. Bonnefoi, H., Grellety, T., Tredan, O., Saghatchian, M., Dalenc, F., Mailliez, A., L'Haridon, T., Cottu, P., Abadie-Lacourtoisie, S., You, B., Mousseau, M., Dauba, J., Del Piano, F., Desmoulins, I., Coussy, F., Madranges, N., Grenier, J., Bidard, F.C., Proudhon, C., MacGrogan, G., Orsini, C., Pulido, M., Gonzalves, A. (2016) A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Annals of Oncology*, 27(5), 812-818. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw067>.
27. Banerjee, S., Kilburn, L., Bowen, R., Tovey, H., Hall, M., Kaye, S., Rustin, G., Gore, M., McLachlan, J., Attygalle, A., Tunariu, N., Lima, J.P., Chatfield, P., Jeffs, L., Folkard, E., Hills, M., Perry, S., Attard, G., Dowset, M., Bliss, J. (2016) Principal results of the cancer of the ovary abiraterone trial (CORAL): A phase II study of abiraterone in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (CRUKE/12/052). *Annals of Oncology*, 27(6), LBA33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.27>.
28. Njar, V.C., Brodie, A.M. (2015) Discovery and development of Galeterone (TOK-001 or VN/124-1) for the treatment of all stages of prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5), 2077-2087. <https://doi.org/10.1021/jm501239f>.
29. Dransfield, D.T., Namdev, N., Jacoby, D.B., Ferrante, K. (2016) Correlation of galeterone-induced degradation of the androgen receptor with inhibition of a deubiquitinating enzyme. *Journal of Clinical Oncology*, 34(2\_suppl), 345-345. [https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2\\_suppl.345](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.345).
30. Hupe, M.C., Offermann, A., Perabo, F., Chandhasin, C., Perner, S., Merseburger, A.S., Cronauer, M.V. (2018) Inhibitoren des Androgenrezeptor-N-Terminus' Zielgerichtete Therapien gegen die Achillesferse verschiedener Androgenrezeptormoleküle im fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Der Urologe*, 57(2), 148–154. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0541-y>.
31. Grossebrummel, H., Peter, T., Mandelkow, R., Weiss, M., Muzzio, D., Zimmermann, U., Walther, R., Jensen, F., Knabbe, C., Zygumt, M., Burchardt, M., Stope, M.B. (2016) Cytochrome P450 17A1 inhibitor abiraterone attenuates cellular growth of prostate cancer cells independently from androgen receptor signaling by modulation of oncogenic and apoptotic pathways. *International Journal of Oncology*, 48(2), 793-800. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3274>.
32. Kwegyir-Afful, A.K., Ramalingam, S., Purushottamachar, P., Ramamurthy, V.P., Njar, V.C. (2015) Galeterone and VNPT55 induce proteasomal degradation of AR/AR-V7, induce significant apoptosis via cytochrome *c* release and suppress growth of castration resistant prostate cancer xenografts *in vivo*. *Oncotarget*, 6(29), 27440-27460. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4578>.
33. Kwegyir-Afful, A.K., Bruno, R.D., Purushottamachar, P., Murigi, F.N., Njar, V.C. (2016) Galeterone and VNPT55 disrupt Mnk-eIF4E to inhibit prostate cancer cell migration and invasion. *FEBS Journal*, 283(21), 3898-3918. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.13895>.
34. Kwegyir-Afful, A.K., Murigi, F.N., Purushottamachar, P., Ramamurthy, V.P., Martin, M.S., Njar, V.C.O. (2017) Galeterone and its analogs inhibit Mnk-eIF4E axis, synergize with gemcitabine, impede pancreatic cancer cell migration, invasion and proliferation and inhibit tumor growth in mice. *Oncotarget*, 8(32), 52381–52402. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14154>.
35. Li, Z., Bishop, A.C., Alyamani, M., Garcia, J.A., Dreicer, R., Bunch, D., Liu, J., Upadhyay, S.K., Auchus, R.J., Shariff, N.

- (2015) Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature*, 523 (7560), 347-351. <https://doi.org/10.1038/nature14406>.
36. Alyamani, M., Li, Z., Berck, M., Li, J., Tang, J., Upadhyay, S., Auchus, R. J., Sharifi, N. (2017). Steroidogenic metabolism of galeterone reveals a diversity of biochemical activities. *Cell Chemical Biology*, 2017, 24(7), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.05.020>.
37. Li, R., Evaul, K., Sharma, K.K., Chang, K.H., Yoshimoto, J., Liu, J., Auchus, R.J., Sharifi, N. (2012) Abiraterone Inhibits  $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase: A Rationale for Increasing Drug Exposure in Castration-Resistant Prostate Cancer, *Clinical Cancer Research*, 18, 3571-3579. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0908>.
38. Garrido, M., Peng, H.M., Yoshimoto, F.K., Upadhyay, S.K., Bratoeff, E., Auchus, R.J. (2014) A-ring modified steroidal azoles retaining similar potent and slowly reversible CYP17A1 inhibition as abiraterone. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 143, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.01.013>.
39. Li, Z., Alyamani, M., Li, J., Rogacki, K., Abazeed, M., Upadhyay, S.K., Balk, S.P., Taplin, M.-E., Auchus, R.J., Sharifi, N. (2016) Redirecting abiraterone metabolism to fine tune prostate cancer anti-androgen therapy. *Nature*, 533(7604), 547-551. <https://doi.org/10.1038/nature17954>.
40. Kostin, V.A., Zolotsev, V.A., Kuzikov, A.V., Masamrekh, R.A., Shumyantseva, V.V., Veselovsky, A.V., Stulov, S.V., Novikov, R.A., Timofeev, V. P., Misharin, A. Y. (2016) Oxazolonyl derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene differing in the structure of A and B rings. Facile synthesis and inhibition of CYP17A1 catalytic activity. *Steroids*, 115, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.002>.
41. Brossard, D., Zhang, Y., Haider, S.H., Sgobba, M., Khalid, M., Legay, R., Duterque-Coquillaud, M., Galera, P., Rault, S., Dallemagne, P., Moslemi, S., El Kihel, S. (2013) N-substituted Piperazinopyridylsteroid Derivatives as Abiraterone Analogues Inhibit Growth and Induce Pro-apoptosis in Human Hormone-independent Prostate Cancer Cell Lines. *Chemical Biology & Drug Design*, 82(5), 620-629. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12195>.
42. Purushottamachar, P., Godbole, A.M., Gediya, L.K., Martin, M.S., Vasaitis, T.S., Kwegyir-Afful, A.K., Ramalingam, S., Ates-Alagoz, Z., Njar, V.C.O. (2013) Systematic Structure Modifications of Multitarget Prostate Cancer Drug Candidate Galeterone To Produce Novel Androgen Receptor Down-Regulating Agents as an Approach to Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(12), 4880-4898. <https://doi.org/10.1021/jm400048v>.
43. Purushottamachar, P., Kwegyir-Afful, A.K., Martin, M.S., Ramamurthy, S., Ramalingam, S., Njar, V.C.O. (2016) Identification of Novel Steroidal Androgen Receptor Degrading Agents Inspired by Galeterone  $\beta$ -Imidazole Carbamate. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(7), 708-713. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00137>.
44. Banday, A.H., Mira, B.P., Khazir, J., Suri, K.A., Kumar, H.M.S. (2010) Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anticancer agents. *Steroids*, 75(12), 805-809. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.014>.
45. Banday, A.H., Akram, S.M.M., Parveen, R., Bashir, N. (2014) Design and synthesis of D-ring steroidal isoxazolines and oxazolines as potential antiproliferative agents against LNCaP, PC-3 and DU-145 cells. *Steroids*, 87, 93-98. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.05.009>.
46. Ondre, D., Wolfling, J., Toth, I., Szecsi, M., Julesz, J., Schneider, G. (2009) Steroselective synthesis of some steroidal oxazolines, as novel potential inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxylase-C17,20-lyase. *Steroids*, 74(13-14), 1025-1032. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.08.001>.
47. Wolfling, J., Oravec, E. A., Ondre, D., Mernyak, E., Schneider, G., Toth, I., Szecsi, M., Julesz, J. (2006) Stereoselective synthesis of some 17 $\beta$ -dihydrooxazinyll steroids, as novel presumed inhibitors of 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase., *Steroids*, 71(9), 809-816. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.05.011>.
48. Banday, A.H., Shameem, S.A., Jeelani, S. (2014) Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *Steroids*, 92, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.004>.
49. Ivanyi, Z., Wolfling, J., Gorbe, T., Szecsi, M., Wittmann, T., Schneider, G. (2010). Synthesis of regioisomeric 17 $\beta$ -N-phenylpyrazolyl steroid derivatives and their inhibitory effect on 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase. *Steroids*, 75(6), 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.013>.
50. Ivanyi, Z., Szabo, N., Huber, J., Wolfling, J., Zupko, I., Szecsi, M., Wittmann, T., Schneider, G. (2012) Synthesis of D-ring-substituted (5'R)- and (5'S)-17 $\beta$ -pyrazolonyl-androstene epimers and comparison of their potential anticancer activities. *Steroids*, 77(5), 566-574. <https://doi.org/10.1016/j.Steroids.2012.02.001>.
51. Ivanyi, Z., Szabo, N., Wolfling, J., Szecsi, M., Julesz, J., Schneider, G. (2012) Novel series of 17 $\beta$ -pyrazolylandrosta-5,16-diene derivatives and their inhibitory effect on 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase. *Steroids*, 77(11), 1152-1159. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.07.001>.
52. Szabo, N., Ivanyi, Z., Szecsi, M., Julesz, J., Mernyak, E., Huber, J., Wolfling, J., Minorics, R., Zupko, I., Schneider, G. (2015) Synthesis of methoxycarbonylpyrazolylandrostene derivatives, and their potential inhibitory effect on androgen biosynthesis and cell proliferation. *Steroids*, 98, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.03.008>.
53. Kiss, A., Herman, B.E., Gorbe, T., Mernyak, E., Molnar, B., Wolfling, J., Szecsi, M., Schneider, J. (2018) Synthesis of novel 17-triazolyl-androst-5-en-3-ol epimers via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition and their inhibitory effect on 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase. *Steroids*. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.03.006>.
54. Silva-Ortiz, A.V., Bratoeff, E., Ramírez-Apan, M.T., García-Becerra, R., Ordaz-Rosado, D., Noyola-Martínez, N., Castillo-Bocanegra, R., Barrera, D. (2016). Synthesis and biological activity of two pregnane derivatives with a triazole or imidazole ring at C-21. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 159, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.013>.
55. Silva-Ortiz, A.V., Bratoeff, E., Ramírez-Apan, T., Heuze, Y., Sánchez, A., Soriano, J., Cabeza, M., (2015) Synthesis and activity of novel 16-dehydropregnenolone acetate derivatives as inhibitors of type 1 5 $\alpha$ -reductase and on cancer cell line SK-LU-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(24), 7535-7542. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.047>.
56. Silva-Ortiz, A.V., Bratoeff, E., Ramírez-Apan, T., Heuze, Y., Sánchez, A., Soriano, J., Moreno, I., Bravo, M., Bautista, L., Cabeza, M. (2017) Synthesis of new derivatives of 21-imidazolyl-16-dehydropregnenolone as inhibitors of 5 $\alpha$ -reductase 2 and with cytotoxic activity in cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(5), 1600-1607. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.018>.
57. Banday, A.H., Shameen, S.A., Gupta, B.D., Kumar, H.M.S. (2010) D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis



- and biological evaluation. *Steroids*, 75(12), 801-804. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.015>.
58. Szabó, N., Ajduković, J.J., Djurendić, E.A., Sakač, M.N., Ignáth, I., Gardi, J., Mahmoud, G., Klisurić, O.R., Jovanović-Santa, S., Penov Gaši, K.M., Szécsi, M. (2015) Determination of 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase (P450 17 $\alpha$ ) enzyme activities and their inhibition by selected steroidal picolyl and picolinylidene compounds. *Acta Biologica Hungarica*, 66(1), 41–51. <https://doi.org/10.1556/ABiol.66.2015.1.4>.
59. Djurendić, E., Ajdućević, J.J., Sakac, M., Csanadi, J., Kojic, V., Bogdanovic, G., Penov Gasi, K. (2012) Synthesis and cytotoxic activity of some 17-picolyl and 17-picolinylidene androstane derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 54, 784-792. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.030>.
60. Ajdućević, J. J., Djurendić, E., Petri, E. T., Klisurić, O., Celic, A., Sakac, M., Jakimov, D., Penov Gasi, K. (2013) 17(E)-Picolinylidene androstane derivatives as potential inhibitors of prostate cancer cell growth: Antiproliferative activity and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(23), 7257–7266. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.063>.
61. Jakimov, D.S., Kojic, V.V., Aleksic, L.D., Bogdanovic, G.M., Ajdukovic, J.J., Djurendić, E.A., Penov Gaši, K.M., Sakac, M.N., Jovanović-Santa, S.S. (2015) Androstane derivatives induce apoptotic death in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(22), 7189–7198. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.015>.
62. Gasi, K.M., Djurendić-Brenesel, M., Djurendić, E., Sakac, M., Csanadi, J., Daljev, J., et al. (2007). Synthesis and biological evaluation of some 17-picolyl and 17-picolinylidene androst-5-ene derivatives. *Steroids*, 72(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.10.002>.
63. Djurendić, E., Daljev, J., Sakac, M., Csanadi, J., Jovanovic-Santa, S., Andric, S., Klisurić, O., Kojic, V., Bogdanovic, G., Djurendić-Brenesel, M., Novakovic, S., Penov Gasi, K. (2008). Synthesis of some epoxy and/or N-oxy 17-picolyl and 17-picolinylidene androst-5-ene derivatives and evaluation of their biological activity. *Steroids*, 73(1), 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.09.005>.
64. Kuzikov, A.V., Dugin, N.O., Stulov, S.V., Shcherbinin, D.S., Zharkova, M.S., Tkachev, Y.V., Timofeev, V.P., Veselovsky, A.V., Shumyantseva, V.V., Misharin, A.Y. (2014). Novel oxazolonyl derivatives of pregna-5,17(20)-diene as 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17A1) inhibitors, *Steroids*, 88, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.014>.
65. Stulov, S.V., Dugin, N.O., Zharkova, M.S., Shcherbinin, D.S., Kuzikov, A.V., Shumyantseva V.V., Misharin, A.Yu., Veselovsky, A.V. (2015) Interaction of Novel Oxazoline Derivatives of 17(20)E-pregna-5,17(20)-Diene with Cytochrome P450 17A1 *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 9(2), 114–120. <https://doi.org/10.1134/S1990750815020134>.
66. Zolottsev, V.A., Tkachev, Y.V., Latysheva, A.S., Kostin, V.A., Novikov, R.A., Timofeev, V.P., Morozevich, G.E., Kuzikov, A.V., Shumyantseva, V.V., Misharin, A.Y. (2018) Comparison of [17(20)E]-21-Norpregnene oxazolonyl and benzoxazolonyl derivatives as inhibitors of CYP17A1 activity and prostate carcinoma cells growth. *Steroids*, 129, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.009>.
67. Moreira, V.M.A., Vasaitis, T.S., Guo, Z., Njar, V.C.O., Salvador, J.A.R. (2008) Synthesis of Novel C17 Steroidal Carbamates. Studies on CYP17 Action, Androgen Receptor Binding and Function, and Prostate Cancer Cell Growth. *Steroids*, 73(12), 1217-1227. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.05.010>.
68. Nikolić, A.R., Petri, E.T., Klisurić, O.R., Čelić, A.S., Jakimov, D.S., Djurendić, E.A., Penov Gaši, K.M., Sakač, M.N. (2015) Synthesis and anticancer cell potential of steroidal 16,17-seco-16,17a-dinitriles: Identification of a selective inhibitor of hormone-independent breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(4), 703-711. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.069>.
69. Cortes-Benítez, F., Cabeza, M., Ramírez-Apan, M.T., Alvarez-Manrique, B., Bratoeff, E. (2016). Synthesis of 17 $\beta$ -N-arylcarbamoyleandrost-4-en-3-one derivatives and their anti-proliferative effect on human androgen-sensitive LNCaP cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 737-746. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.059>.
70. Bratoeff, E., Garrido, M., Ramírez-Apan, M.T., Heuze, M., Sanchez, A., Soriano, J., Cabeza, M. (2014). Effect of dehydroepiandrosterone derivatives on the activity of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes and on cancer cell line PC-3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(21), 6233-6241. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.019>.
71. Aggarwal, S., Thareja, S., Verma, A., Bhardwaj, T.R., Kumar, M. (2010) An overview on 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Steroids*, 75(2), 109-153. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.10.005>.
72. Schmidt, L.J., Tindall, D.J. (2011). Steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors targeting BPH and prostate cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 125(1-2), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.09.003>.
73. Vihko, P., Herrala, A., Harkonen, P., Isomaa, V., Kaija, H., Kurkela, R., Pulkka, A. (2006) Control of cell proliferation by steroids: the role of 17HSDs. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 248(1-2), 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.005>.
74. Day, J., Tutill, H., Purohit, A., Reed, M. (2008) Design and validation of specific inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases for therapeutic application in breast and prostate cancer, and in endometriosis. *Endocrine-Related Cancer*, 15(3), 665-692. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0042>.
75. Poirier, D. (2003) Inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases. *Current Medicinal Chemistry*, 10(6), 453-77.
76. Poirier, D. (2009) Advances in Development of Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 642-660. <https://doi.org/10.2174/187152009788680000>.
77. Poirier, D. (2010) 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(9), 1123-1145. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.505604>.
78. Jegham, H., Maltais, R., Roy, J., Doillon, C., Poirier, D. (2012) Biological evaluation of a new family of aminosteroids that display a selective toxicity for various malignant cell lines. *Anticancer Drugs*, 23(8), 803–814. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328351aa8c>.
79. Maltais, R., Tremblay, M. R., Ciobanu, L.C., Poirier, D. (2004) Steroids and combinatorial chemistry. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 6(4), 443-456. <https://doi.org/10.1021/cc030118m>.
80. Poirier, D. (2008) New cancer drugs targeting the biosynthesis of estrogens and androgens. *Drug Development Research*, 69(6), 304-318. <https://doi.org/10.1002/ddr.20263>.
81. Frank, E., Schneider, G. (2013) Synthesis of sex hormone-derived modified steroids possessing antiproliferative activity. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 301-315. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.018>.

**STEROIDAL INHIBITORS OF CYP17A1 AS A TEMPLATE  
FOR NOVEL ANTI-CANCER AGENTS DEVELOPMENT**

*A.S. Latysheva, A.Yu. Misharin\**

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry,  
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; \*e-mail: alexander.misharin@ibmc.msk.ru

This review deals with studies of researches of novel CYP17A1 steroidal inhibitors and relative compounds published over the last ten years. The review contains six chapters in which novel targets of well-known CYP17A1 inhibitors (abiraterone and galeterone), anti-cancer and anti-proliferative activities of them major metabolites and new synthetic analogs, and in addition another nitrogen-containing androstane and pregnane derivatives are considered. In the review 354 structures of novel steroid derivatives and their anti-cancer efficiency data are considered. Analysis of the literature data allows us to consider steroidal inhibitors of CYP17A1 as multi-target anti-cancer agents with high pharmacological potential.

**Key words:** CYP17A1 inhibitors; abiraterone; galeterone; nitrogen-containing steroidal derivatives; anti-proliferative activity; anti-cancer activity

**ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was performed within the framework of the State Academies of Sciences Fundamental Research Program for 2013–2020.