



## ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.92

© 1991 г.

*А. В. Камарницкий, И. А. Кутневич, И. Г. Решетова,  
Е. И. Чернобурова, Б. А. Горшков\*, И. А. Горшкова\*,  
И. И. Капустина\**

## НОВЫЙ КЛАСС КАРДИО-ОНИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва;*

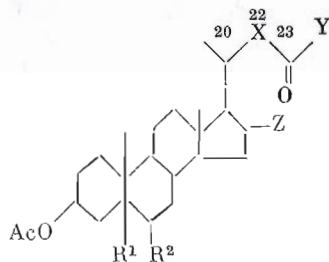
*\*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО АН СССР, Владивосток*

Ранее [1] при изучении зависимости влияния полиоксистероидов на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФ-азу от их строения нами были обнаружены структурные особенности, определяющие различие в действии карденолидов и буфадиинолидов. Как оказалось, увеличение числа полярных заместителей в области А/В-колец в случае 20-кетостероидов и карденолидов ведет к усилению ингибирования АТФ-азы, в то время как для 23-кетостероидов и буфадиинолидов имеет место обратная зависимость. Это позволило предсказать наличие кардиотонического действия у производных 23-кетостероидов, что ныне подтверждено синтезом соединений (1)—(15) (см. таблицу) и изучением их биологической активности.

Синтез 23-кетонов с  $\text{X}=\text{CH}_2$  (1)—(15) осуществлен из ацетата прегненолона через его 3-диметил-*трет*-бутилсилильное производное реакциями Реформатского, дегидратацией, гидрированием, превращением в хлорангидрид 23-кислоты и введением последнего в реакцию Гриньяра с изобутилмагнийбромидом или восстановлением карбоксипроизводных, превращением в 23-альдегид и далее через реакцию Гриньяра с тем же реагентом и последующим окислением в 23-кетопроизводное. 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -*транс*-Диольные группировки в соединения (3), (6) введены через соответствующие 5,6-эпоксиды; 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -*цис*-диольные группировки в соединения (4), (5), (7) — гидроксильрованием  $\Delta^2$ -связи 23-кетонов с помощью осмиевого ангидрида; 5 $\alpha\text{H}$ , 6 $\alpha\text{OH}$ -группировка в соединении (7) — гидроборированием 23-этиленкетала с последующим снятием защиты при С3, С23. Строение синтезированных соединений доказано совокупностью данных ИК-, МС-, ПМР-спектров.

Синтезированные соединения (1)—(15) были подвергнуты биологическим испытаниям в отношении  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы. Для этого был использован ферментный препарат, выделенный из коры больших полушарий мозга крыс линии Вистар по методу [2]. Средняя специфическая активность препарата составляла 200 мкмоль  $\text{P}_\text{H}$  на 1 мг белка в 1 ч. Навеску вещества (1 мг) растворяли в 1 мл диметилформамида, затем разбавляли бидистиллятом до концентрации 0,1 и 0,01 мг/мл. Ферментный препарат (50 мкг белка) инкубировали с исследуемыми веществами ( $1 \cdot 10^{-4}$  —  $1 \cdot 10^{-6}$  М) в 30 мМ трис- $\text{HCl}$  (рН 7,4) в конечном объеме 0,5 мл в течение 15 мин при 37° С. Затем аликвоты раствора переносили в пробирки со стандартной инкубационной средой для определения активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы, содержащей 130 мМ  $\text{NaCl}$ , 20 мМ  $\text{KCl}$ , 3 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 мМ  $\text{Na}_2\text{-ATP}$ , 30 мМ трис- $\text{HCl}$  (рН 7,4) в конечном объеме 0,5 мл. Реакцию проводили в течение 5 мин при 37° С и останавливали добавлением 100 мкл 27% трихлоруксусной кислоты. Количество белка определяли по методу Лоури [3], используя в качестве стандарта бычий сыво-

Структура исследованных 23-кетостероидов



Номер соединения	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y
1	Δ <sup>5</sup>	Δ <sup>5</sup>	CH <sub>2</sub>	OBu <sup>t</sup>
2	»	»	»	Bu <sup>t</sup>
3	αOH	βOH	»	OEt
4	»	αOH	»	OBu
5	»	»	»	Bu <sup>t</sup>
6	»	βOH	»	»
7	αH	αOH	»	»
8	Δ <sup>5</sup>	Δ <sup>5</sup>	CH, Δ <sup>20</sup> (22)	Pr
9	»	»	»	Bu
10	»	»	CH <sub>2</sub>	Pr
11	»	»	»	Bu
12	αH	αOH	»	Bu <sup>t</sup>
13	»	»	»	Изобутенил
14	»	»	CH, Δ <sup>20</sup> (22)	Bu <sup>t</sup>
15	»	»	»	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>

Примечание. Для соединений (12)–(15) Z=Δ<sup>5(10)</sup>.

роточный альбумин. Количество неорганического фосфата определяли по методу [4].

Аналогичным испытаниям были подвергнуты также агликоны астеро-сапогенинов (12)–(15) (см. таблицу), выделенные из морской звезды *Asterias amurensis* [5].

Наиболее активными в концентрациях 1·10<sup>-6</sup>, 1·10<sup>-5</sup> М из испытанного ряда производных оказались природные генины (12)–(15) и моноэфиры (3), (4), проявившие ингибирование до 50–55%. Как и следовало ожидать, введение полярных заместителей при C5 снижает активность; 3-гликозиды природных генинов ингибирующим действием не обладают вовсе.

Описываемые соединения показали также активность в отношении сокращения предсердия лягушки на уровне известного кардиотонина строфантина G и инотропное действие на изолированном сердце двухстворчатого моллюска *Spisula sachalinensis*.

Таким образом, 23-кетостероиды представляют собой новый класс веществ кардиотонического действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kamernitzky A. V., Reshetova I. G., Ovchinnikov A. A., Shamovsky I. L., Massova I. A., Mirsalikhova N. M. // J. Steroid Biochem. 1989. V. 32. № 6. P. 857–863.
2. Klodos I., Ottolenghi P., Boldyrev A. // Analyt. Biochem. 1975. V. 67. № 2. P. 397–403.
3. Lowry O. H., Rosebrough N. L., Farr A. I., Randall P. I. // J. Biol. Chem. 1959. V. 193. № 1. P. 265–275.
4. Rathbun W. B., Bellach M. V. // Analyt. Biochem. 1969. V. 28. № 1–3. P. 436–445.
5. Капустина И. И., Стоник В. А., Левина Э. В. // Химия природн. соедин. 1985. № 5. С. 663–666.

Поступило в редакцию  
4.X.1990

A NEW CLASS OF CARDIOTONIC STEROIDS

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the  
USSR, Moscow;*

*\* Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Division, Academy  
of Sciences of the USSR, Vladivostok*

A series of 23-oxosteroid derivatives have been synthesized and tested for their inhibiting  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -dependent ATPase from rat brain in the  $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-4}$  M concentrations. Natural 23-oxogenins from sea star *Asterias amurensis* and synthetic monoesters showed the inhibiting activity upto 50—55%. These compounds caused heart contraction in frogs at the level of the known cardiotonic strophanthin G, and inotropic activity on isolated heart of mollusk *Spisula sachalinensis*.

Технический редактор *Н. Н. Беляева*

---

Сдано в набор 18.10.90	Подписано к печати 07.12.90	Формат бумаги 70×108 <sup>1/8</sup> / <sub>16</sub>		
Высокая печать	Усл. печ. л. 12,6	Усл. кр.-отт. 9,6 тыс.	Уч.-изд. л. 15,3	Бум. л. 45
Тираж 748 экз.	Зак. 601	Цена 2 р. 60 к.		

---

Адрес редакции: 117990, ГСП-1, ул. Вавилова, 34, комн. 335

Телефон: 135-97-27

2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6