



УДК 546.110.23:577.127.2:611.66:618.63

Цикл работ авторов, представленных в обзоре, удостоен премии имени академика М.М. Шемякина РАН за 2004 г.

## ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНЫ – ПРОГЕСТИНЫ И АНТИПРОГЕСТИНЫ I. РАЗДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

© 2005 г. А. В. Камерницкий<sup>#</sup>, И. С. Левина

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,  
119991, Москва, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 12.03.2004 г. Принята к печати 03.09.2004 г.

В обзоре описаны синтез, модификации, строение и биологическая активность *in vivo* аналогов прогестерона – 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклоалканопрогестеронов (прегна-D'-пентаранов). Показана возможность разделения их биологических функций. Разработанный и осуществленный авторами синтез системного набора однотипных соединений, отличающихся ограниченным числом изменяемых параметров, привел к созданию инструмента, пригодного для исследования путей и механизмов осуществления стероидными гормонами характерных для них биологических функций и, возможно, обнаружения новых функций, замаскированных широтой эффектов нативных соединений.

*Ключевые слова:* стероидные гормоны, синтез, реакции циклоприсоединения, конформация, биологические функции; прогестерон; пентараны; прогестины, антипрогестины.

### Введение

1. Синтез и модификации 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклоалканопрогестеронов (прегна-D'-пентаранов).
2. Строение прегна-D'-пентаранов.
3. Биологическая активность прегна-D'-пентаранов *in vivo*. Разделение биологических функций.

### ВВЕДЕНИЕ

Стероидные гормоны, являясь одними из наиболее древних представителей низкомолекулярных биорегуляторов, признаки наличия которых обнаружены уже в архее, представляют собой также и тип наиболее, по-видимому, поливалентных в биологическом отношении природных соединений, вмешивающихся прямо или косвенно в широчайший спектр процессов жизнедеятельности организма [1]. Например, для глюкокортикоидов, обладающих строением 3,20-дикетопреганов и несущих 11,17,21-кислородсодержащие заместители, твердо установлено их влияние на углеводный, белковый, жировой, водно-электролитный обмены, влияние на системные изменения крови, воспалительно-восстановительные процессы, состояние мышечной, центральной нервной, сердечно-сосудистой систем и костной ткани [2]. Поэтому в конце 1950-х годов неудачей закончилась “кортизонотерапия” – попытка медицинско-

го использования одного из представителей природных глюкокортикоидов, кортизона (17 $\alpha$ ,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-триона), для лечения ревматического артрита, системной красной волчанки, астмы и других коллагенозных заболеваний. Сама “кортизонотерапия” родилась в 1940-х годах на основе наблюдаемого облегчения в течении указанных болезней у женщин во время беременности, когда усиливается биосинтез гормонов надпочечников. В течение буквально нескольких лет был разработан сложнейший в тех условиях и крайне дорогой промышленный путь синтеза кортизона и препарат введен в медицинскую практику [3]. Результатом “кортизонотерапии” действительно стало облегчение симптомов болезни, сопровождающееся, однако, зачастую летальным исходом вследствие либо атрофии гормонпроизводящего органа – надпочечников, либо генерализации инфекции из-за ингибирования иммунной системы. С тех пор синтезировано и внедрено в медицинскую практику не менее 100–130 синтетических аналогов кортизона, однако пока не удалось создать препарат, сколько-нибудь свободный от этих побочных эффектов [4].

Большое медицинское значение имело бы и создание препаратов для избирательного блокирования отдельных эффектов стрессового выброса глюкокортикоидов, вырабатываемых организмом при “неотложных состояниях” [5]. Однако создание таких направленно действующих препаратов упирается в отсутствие данных о при-

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (095) 137-73-31; факс: (095) 135-53-28; эл. почта: kamer@ioc.ac.ru).

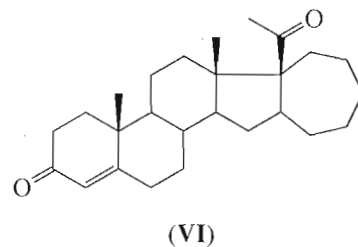
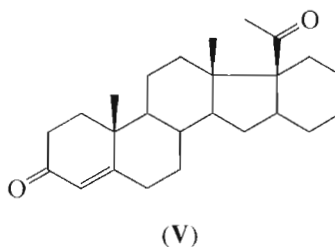
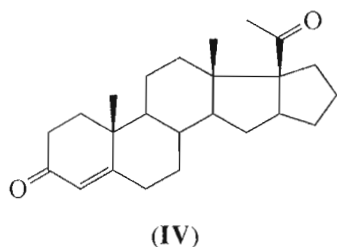
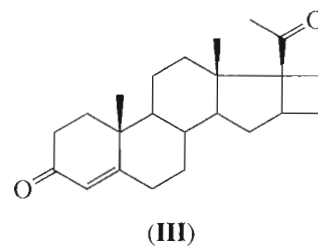
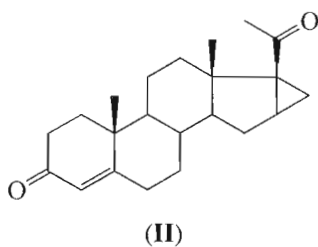
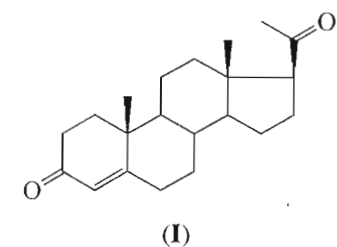
чинах столь широкого спектра биологических эффектов стероидных гормонов, механизмах их осуществления и, в целом, о путях разделения биологических функций стероидных гормонов. Аналогичная картина прослеживается и в отношении других классов стероидных гормонов, в частности, прогестинов (гормонов воспроизводства). Единственный эндогенный гормон этого класса – прогестерон (прегн-4-ен-3,20-дион), регулирует функции подготовки и протекания беременности на уровне более чем четырех-пяти различных типов и видов тканей и органов – яичников, яйцеклеток, яйцеводов, эпителия, эндометрия и миометрия матки, возможности оплодотворения, функционирования молочной железы, а также деятельности мозга и состояния гладкой мускулатуры сосудов и пищеварительного тракта [6].

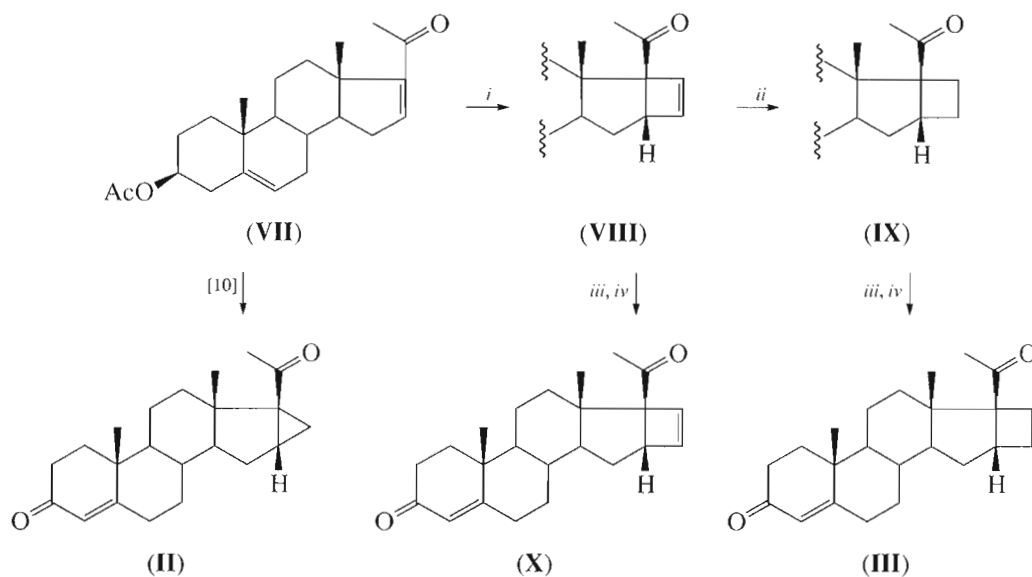
В связи с этим нами были предприняты исследования причин и механизмов осуществления стероидными гормонами отдельных биологических функций и поиск путей разделения этих функций. В качестве основы для работы была выдвинута концепция биологической мультифункциональности стероидных гормонов [7], допускающая распространение на молекулярный уровень некоторых закономерностей эволюционной морфологии. Мы предположили, что природные соединения, в частности стероидные гормоны, имеющие в своей основе циклопентанопергидрофенантреновый скелет и возникшие на достаточно ранних стадиях эволюционного процесса, претерпели в течение этого процесса определенный отбор и могут рассматриваться как простейшие биологические системы. В этом случае они должны подчиняться таким закономерностям эволюционной морфологии, как принцип смены функций, выдвинутый А. Дорном [8], и принцип соотношения структуры биологической системы и ее функций, развитый А.Н. Северцовым [9]. Согласно послед-

нему, биологические системы являются мультифункциональными, причем структура системы определяется главной функцией, выполняемой ею, а все остальные, второстепенные функции подгоняются под уже имеющуюся структуру. С молекулярной точки зрения, это означает, что стероидные гормоны осуществляют свои регуляторные функции через набор взаимодействующих с ними рецепторов организма. При этом наибольшее соответствие гормона (лиганда) и рецептора (специфичность или степень узнавания) возникает между лигандом и тем рецептором, через который опосредуется выполнение главной биологической функции. Рецепторы же, через которые осуществляются остальные биологические функции гормона, могут быть в той или иной степени менее специфичны. Отсюда следует, что микромодификации молекулы гормона должны повлечь элиминирование одних его функций при сохранении остальных, то есть открыть пути разделения биологических функций гормона и сужения спектра его действия.

Таким образом, было определено основное направление работ, состоящее в: осуществлении химических и/или микробиологических микромодификаций молекулы стероидного гормона, сохраняющих основные черты строения и приводящих к созданию системных наборов однотипных соединений (различающихся одно от другого изменением лишь ограниченного числа параметров), максимально полном физико-химическом изучении их структуры, проведении широкого спектра биологических исследований полученных соединений с тем, чтобы выявить соединения с избирательным действием и установить молекулярные механизмы этих действий.

В качестве объекта для начала работ были выбраны стероиды-регуляторы воспроизводства – прогестерон (I) и его синтетические аналоги. Этот выбор основывался на том, что молекула про-





*i*) – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, *hν*, THF; *ii*) – H<sub>2</sub>, Pd/CaCO<sub>3</sub>; *iii*) – KOH–MeOH; *iv*) – Al(OPr<sup>t</sup>)<sub>3</sub>, циклогексанон, PhMe.

Схема 1.

гестерона, в отличие от кортикостероидов, несет всего две полярные нехиральные (3- и 20-карбонильные) группы, и, в то же время, в силу своей общей изогнутости, предоставляет больше возможностей для стереохимических трансформаций, чем уплощенные молекулы андрогенов и эстрогенов.

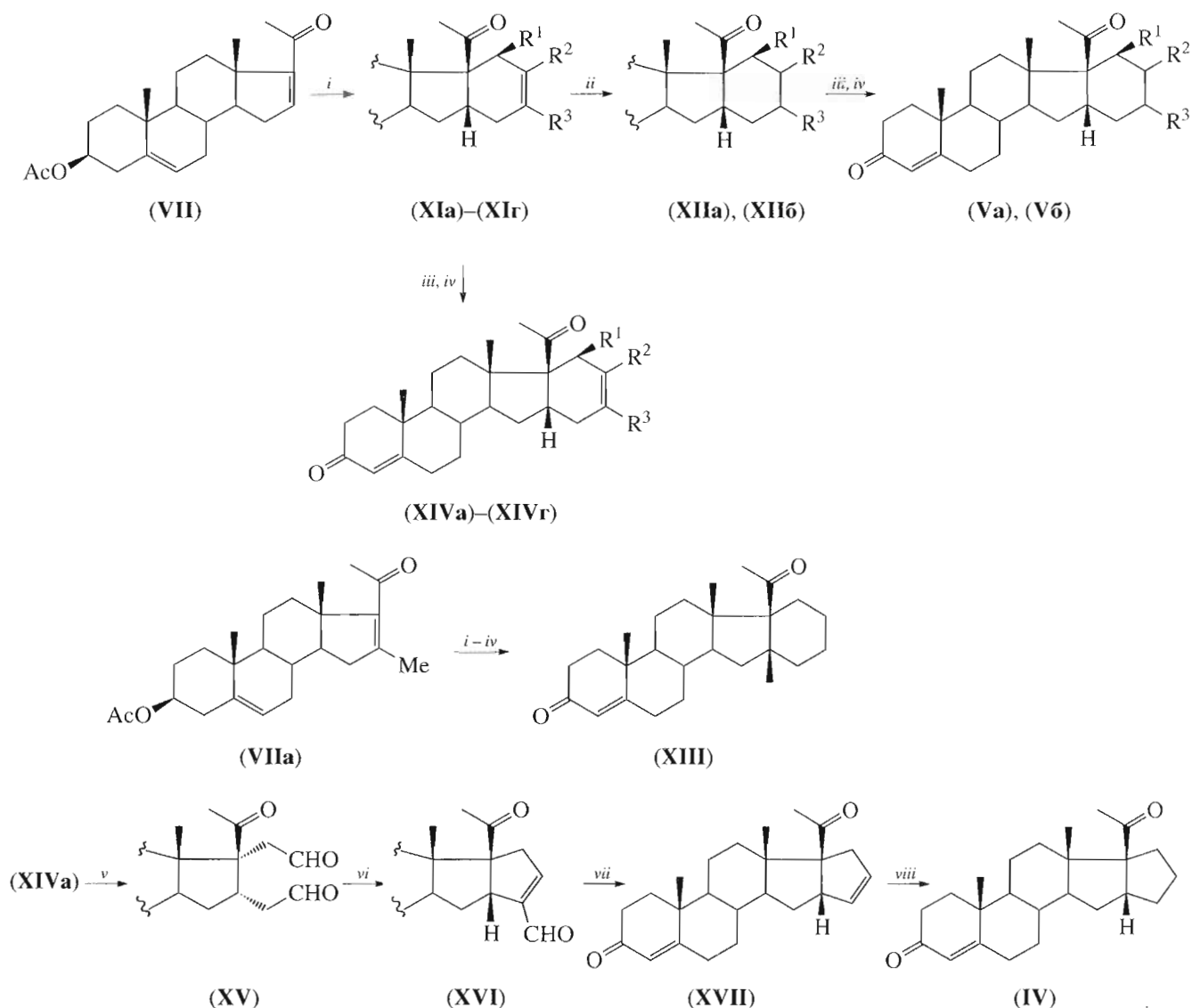
Нами был создан новый класс 3,20-дикетопрегнанов (II)–(VI) с дополнительным 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -карбоциклом, содержащим от трех до семи атомов углерода, названный прегна-D'<sub>n</sub>-пентаранами (индекс *n* = 3–7 указывает число атомов дополнительного карбоцикла D'), и их производных; изучено строение синтезированных соединений и их биологическая активность в организме и на молекулярном уровне, установлена зависимость биологических свойств от их структуры; установлены физико-химические закономерности осуществления прогестинного и антипрогестинного действия гормонами репродукции.

### 1. СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИИ 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -ЦИКЛОАЛКАНОПРОГЕСТЕРОНОВ (ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ)

Первый член ряда – прегна-D'<sub>3</sub>-пентаран (II), открывающий всю серию, был получен стандартным циклопропанированием ацетата 16-дегидропрегненолона (VII) диазометаном (через стадию образования соответствующего 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -пиразолина [10]), последующим омылением ацетата и окислением его в  $\Delta^4$ -3-кетон. Для синтеза прегна-

D'<sub>4</sub>-пентарана (III) была использована реакция фотодиссоциации ацетилена к ацетату 16-дегидропрегненолона (VII) (схема 1). При облучении светом сопряженного кетона (VII) в THF в присутствии ацетилена гладко образуется 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклобутеновый фотоаддукт (VIII), каталитическим гидрированием которого получен соответствующий циклобутан (IX). Стандартная процедура окисления привела к желаемым D'<sub>4</sub>-пентаранам (X) и (III) [11].

Ключевой стадией в синтезе прегнановых стероидов с дополнительным шестичленным кольцом D' в 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -положениях стероидного скелета послужила открытая нами способность стероидных 16-дегидро-20-кетон (VII) вступать в реакцию Дильса–Альдера в качестве диенофилов [10, 12]. Катализируемая кислотами Льюиса конденсация сопряженного кетона (VII) с 1,3-диенами протекает при комнатной температуре с образованием соответствующих аддуктов (XIa)–(XIr) с высокими выходами. Эта же реакция с диенофилом (VIIa) проведена с использованием техники высокого давления, что, в частности, позволило в итоге получить 16 $\beta$ -метилзамещенный пентаран (XIII) [13]. Первичный аддукт (16 $\beta$ -метильный аналог соединения (XIa)) удалось получить с выходом 80% благодаря одновременному применению кислоты Льюиса и высокого давления [14]. Стандартное введение 4-дегидро-3-кетогруппировки в первичные циклоаддукты (XIa)–(XIr) и в гидрированные в кольце D' аналоги (XIIa), (XIIб) привело к получению серий аналогов прогестерона (XIVa)–(XIVr) и (Va), (Vб) соответственно (схема 2).



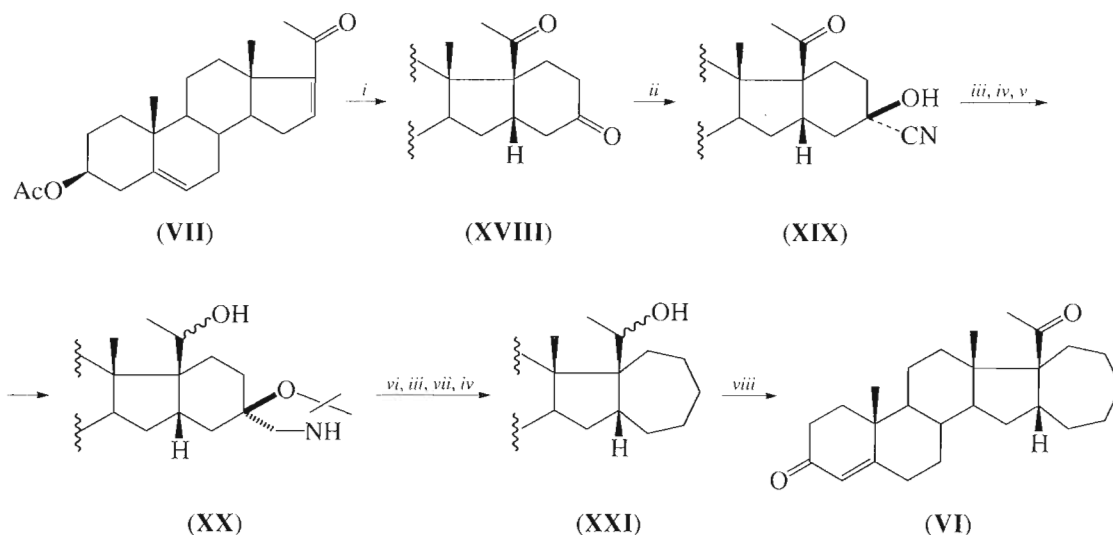
**a:**  $R^1=R^2=R^3=H$ ; **б:**  $R^1=Me, R^2=R^3=H$ ; **в:**  $R^1=R^2=H, R^3=Me$ ; **г:**  $R^1=H, R^2=R^3=Me$   
*i* –  $R^1CH=C(R^2)C(R^3)=CH_2$ , кислота Льюиса,  $20^\circ C$ ; или 14 кбар; или кислота Льюиса, 6–14 кбар;  
*ii* –  $H_2/Pd/CaCO_3$ ; *iii* –  $OH^-$ ; *iv* –  $Al(OPr^t)_3$ , циклогексанон; *v* –  $OsO_4-HJO_4$ ; *vi* –  $(CH_2)_5NH, AcOH$ ;  
*vii* –  $ClRh(PPh_3)_3$ ; *viii* –  $H_2/ClRh(PPh_3)_3$ .

### Схема 2.

Синтез  $D_5^-$  - и  $D_7^-$  -пентанов осуществлен сокращением или расширением дополнительного кольца  $D_6^-$ -соединений. Так,  $16\alpha,17\alpha$ -циклопентенопрогестерон (XVII) получен последовательным окислением циклогексена (XIVa)  $OsO_4$ , расщеплением промежуточного диола  $HJO_4$  в диальдегид (XV), региоспецифической циклизацией последнего в циклопентеновый альдегид (XVI) и его декарбонированием.  $16\alpha,17\alpha$ -Циклопентанопрогестерон (IV) получен избирательным восстановлением

двойной связи в дополнительном кольце пентарана (XVII) в присутствии катализатора Уилкинсона [15] (схема 2).

Исходным для получения  $16\alpha,17\alpha$ -циклопентанопрогестерона (VI) оказался циклоаддукт (XVIII), обработка которого  $HCN$  привела к соединению (XIX). Гидридное восстановление последнего дало аминспирт, охарактеризованный в форме оксазолидина (XX). Вовлечение его в перегруппировку Демьянова–Тиффно, очистка образующейся при этом смеси изомерных семичленных кетонов



*i* –  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}(\text{OSiMe}_3)=\text{CH}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ; *ii* –  $\text{KCN}-\text{AcOH}$ ; *iii* –  $\text{Ac}_2\text{O}-\text{Py}$ ; *iv* –  $\text{LiAlH}_4$ ; *v* –  $\text{Me}_2\text{CO}$ ; *vi* –  $\text{NaNO}_2-\text{AcOH}$ ; *vii* –  $\text{H}_2\text{NNHTs}-\text{THF}$ ; *viii* –  $[\text{O}]$ .

Схема 3.

и гидридное восстановление соответствующих тозилгидразонов привели к смеси  $3\beta,20$ -дигидроксисоединений (XXI), превращенных затем стандартными методами в целевой  $D'_7$ -пентан (VI) [16, 17] (схема 3).

Синтез 6-метилзамещенных  $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестеронов и их дегидроаналогов представлен на схеме 4. Раскрытием  $5\alpha,6\alpha$ -эпоксипентарана (XXII)  $\text{MeMgI}$  (пространственно затрудненная 20-кетогруппа остается инертной в условиях реакции Гриньяра), окислением  $3\beta$ -гидроксигруппы в образовавшемся  $3\beta,5\alpha$ -дигидрокси-6 $\beta$ -метилпентаране (XXIII) и последующей катализируемой кислотой дегидратацией  $5\alpha$ -гидроксигруппы, сопровождающейся эпимеризацией 6-центра, получен 6 $\alpha$ -метил- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерон (XXIV). Дегидрирование последнего хлоранилом привело к 6-дегидроаналогу (XXVII), а с помощью 2,3-дихлор-5,6-дицианхинона (DDQ) дало 1,2-дегидропентан (XXV). Так же получен и соответствующий 6-дезметильный 1,2-дегидропентан (XXVI) [10, 18–20].

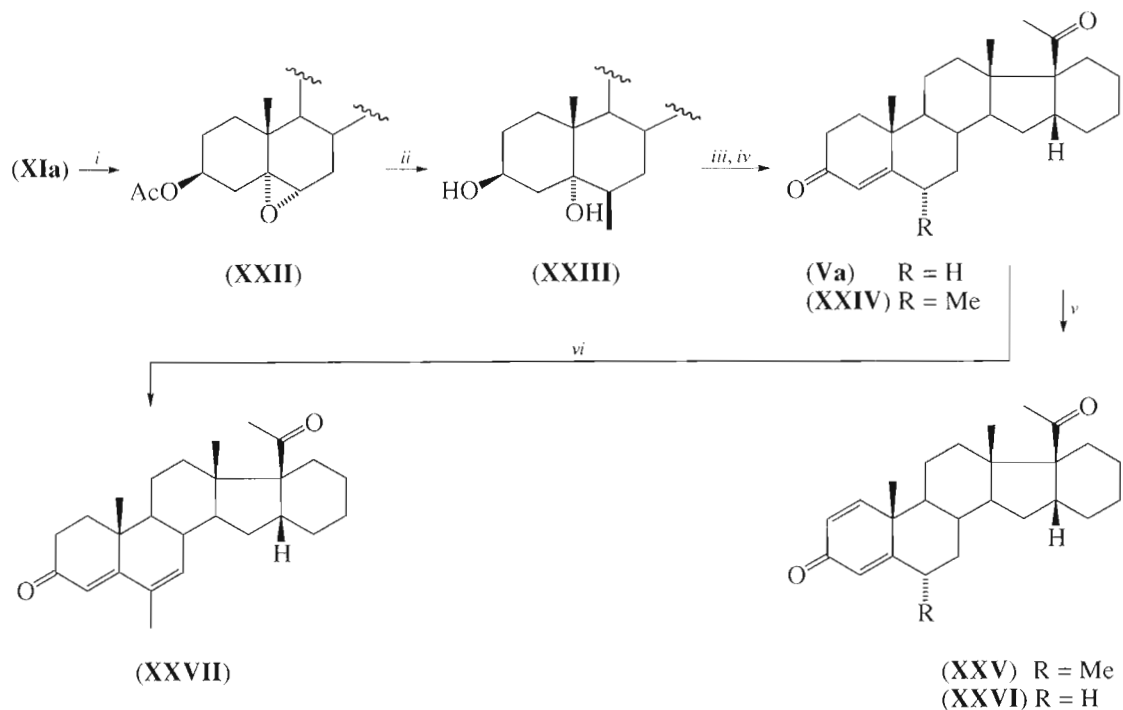
В отличие от синтеза вышеуказанных соединений, получение 6 $\alpha$ -метил- $16\alpha,17\alpha$ -циклобутанопрогестерона (XXX) через соответствующий 5,6-эпоксистероид потребовало предварительной защиты 20-карбонильной группы в соединении (IX) восстановлением ее в спирт (XXVIII) и регенерирования обеих 3- и 20-кетогрупп на предпоследней стадии превращения 6-метил-3,5,20-триола (XXIX) в целевой продукт (XXX) (схема 5) [21].

Нами разработаны также два способа получения 19-нор- $D'_6$ -пентанов. Первый подход (схема 6)

состоял в селективной окислительной функционализации ангулярной 19-метильной группы. Второй вариант заключался в построении молекулы пентанов конденсацией по Дильсу–Альдеру с использованием стероидных 16-дегидро-20-кетодиенофилов с ароматическим кольцом А с последующими трансформациями стероидного скелета первичных циклоаддуктов.

Полученный из олефина (XIIa) бромгидрин (XXXI) (схема 6) превращен в 6,19-эпоксипроизводное (XXXII), переведенное далее в 4-дегидро-3-кетон (XXXIII). Мягкое омыление 3-ацетата (XXXII), окисление полученного спирта реагентом Джонса, дегидробромирование промежуточного 3-кето-5 $\alpha$ -бромида и восстановительное расщепление аллильной связи С6–О в образовавшемся 4-дегидро-3-кетоне с высоким выходом дали спирт (XXXV). Окисление последнего хлорхроматом пиридиния привело к альдегиду (XXXIV), а исчерпывающее окисление реагентом Джонса и декарбоксилирование образующейся при этом кетокислоты (XXXVI) привели к 19-нор- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерону (XXXVII) [22].

По второму варианту (схема 7) катализируемая кислотами Льюиса реакция Дильса–Альдера стероидных диенофилов с ароматическим кольцом А (XXXVIIIa), (XXXVIIIб) с 1,3-бутадиеном и последующее восстановление двойной связи в дополнительном кольце полученных циклоаддуктов привели к  $16\alpha,17\alpha$ -циклогексаногонанам (XXXIXa), (XXXIXб). Восстановление последних по Берчу практически количественно дало смесь (1 : 1) эпимерных спиртов (XLa), (XLб), кислотным гидролизом которых и последующим окислением образу-



*i* – ArCO<sub>3</sub>H; *ii* – MeMgI; *iii* – [O]; *iv* – HCl–EtOH; *v* – DDQ; *vi* – хлоранил.

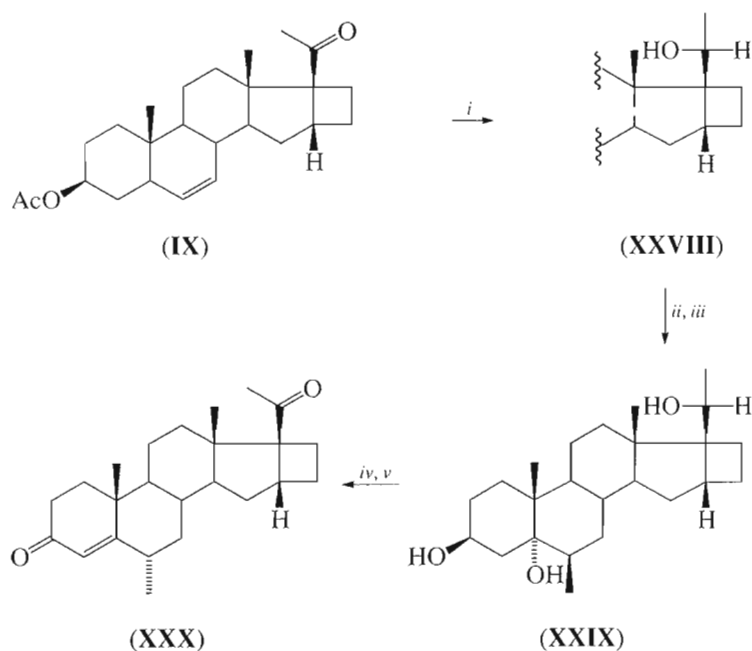
Схема 4.

ющихся 4-дегидро-3-кето-20-спиртов реагентом Джонса получены целевые дикетоны (XXXVII) и (XLI). С другой стороны, мягким гидролизом енольных эфиров (XIa), (XIб) с последующим окислением реагентом Джонса промежуточных 5(10)-дегидро-3-кето-20-спиртов получены дикетоны (XLIa), (XLIб). Последовательное бромирование-дегидробромирование этих несопряженных кетонов позволило в одну стадию получить 4,9(10)-дегидро-19-норпентараны (XLIIIa), (XLIIIб) [23–25].

Насыщенные в кольце А 16α,17α-циклогексано-5α-прегнаны, (XLIV) и (XLV) получены стереоспецифическим восстановлением 4,5-двойной связи в соединениях (Va) и (XXXVII) с последующим окислением 20-гидроксигруппы [26]. Пентаран (XLIV) также синтезирован конденсацией ацетата 16-дегидропрегнанолон (XLVI) с бутадиеном. 16α,17α-Циклогексано-5β-прегнаны (XLVII) и (XLVIII) получены каталитическим гидрированием 4,5-двойной связи сопряженных кетонов (Va) и (XXXVII) в присутствии кислоты [26] (схема 8).

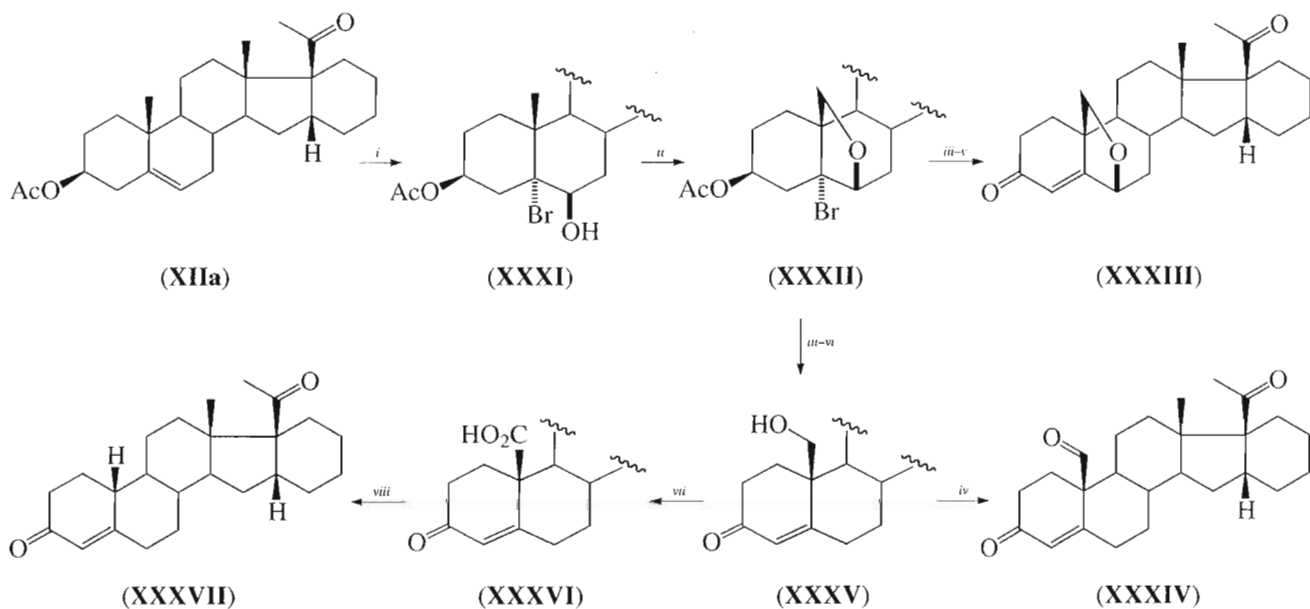
Для изучения биологических функций синтезированных серий прегна-D'-пентаранов и получения достоверных данных о стероид-рецепторном взаимодействии необходимо использовать пентараны, содержащие тритиевую метку с достаточно высокой мольной радиоактивностью, измеряемой десятками кюри на ммоль, и сохраня-

ющие биологическую активность. Поэтому нами разработаны способы получения тритированных производных прегна-D'-пентаранов. Одним из наиболее распространенных и доступных методов введения трития в биологически активные соединения является восстановление газообразным тритием кратных углерод-углеродных связей. Сложность заключалась в необходимости сохранения двойных связей, ответственных за проявление биологических свойств этих соединений. Нами были разработаны методы селективного гидрирования имеющихся или специально вводимых на конечных стадиях синтеза двойных связей. Для получения меченных тритием аналогов пентаранов (Va) и (IV) мы использовали каталитическое гомогенное или гетерогенное гидрирование газообразным тритием их ненасыщенных в кольце D' предшественников (XIVa) [20] и (XVII) [27] соответственно. Для получения меченных производных (XXIV), (XLIV) и (XLVII) использованы соответствующие 1,2-дегидропредшественники (XXV) и (XXVI) с последующим разделением полученных тритированных пентаранов методом ВЭЖХ [28, 29]. Аналогичным образом из соответствующего 1,2-дегидропредшественника получен 16α,17α-[<sup>3</sup>H]циклопропанопрогестерон (II) [20].



*i* – NaBH<sub>4</sub>; *ii* – ArCO<sub>3</sub>H; *iii* – MeMgI; *iv* – [O]; *v* – HCl-EtOH.

Схема 5.



*i* – NBA, HClO<sub>4</sub>; *ii* – Pb(OAc)<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>; *iii* – K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOH; *iv* – [O]; *v* – AcOK-MeOH; *vi* – Zn-AcOH; *vii* – CrO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O (реагент Джонса); *viii* – H<sup>+</sup>, Δ.

Схема 6.

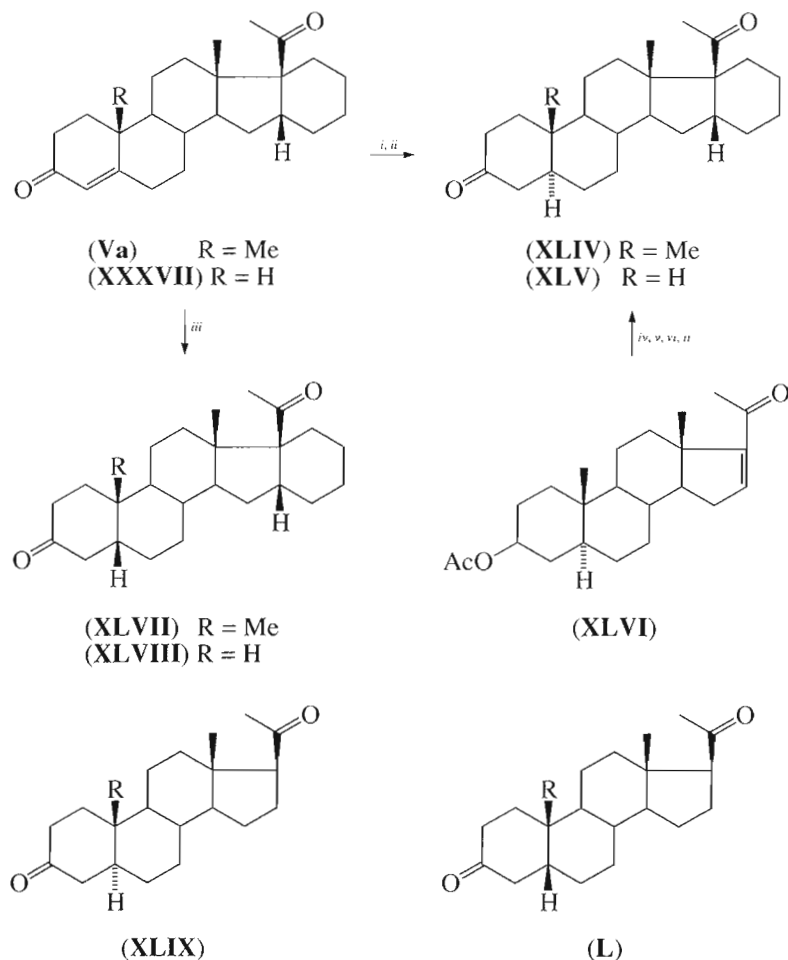
## 2. СТРОЕНИЕ ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ

Две основные стереохимические особенности строения характеризуют обычный для стероидов циклопентанопергидрофенантреновый скелет –

его жесткость и хиральность. В силу такой особенности скелета для стероидов практически совпадают понятия конформации и конфигурации заместителей и, следовательно, заместитель, на-







*i* – Li-NH<sub>3</sub>; *ii* – [O]; *iii* – H<sub>2</sub>-Pd/C, HBr, EtOH-THF; *iv* – CH<sub>2</sub>=CHCH=CH<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>;  
*v* – H<sub>2</sub>-Pd/CaCO<sub>3</sub>; *vi* – KOH-MeOH.

Схема 8.

Способность к выполнению стероидом той или иной биологической функции может быть связана и с конформацией 17β-ацетильной боковой цепи [39], для которой в силу тесного взаимодействия с угловой 18-метильной группой разрешенными оказываются только две конформации: “А” с плоскостью атомов C20–O20–C21, близкой к заслоненному положению со связью C17–C16, и “В”, с той же плоскостью, близкой к заслоненному положению относительно связи C17–C13 (рисунок). По данным РСА, в соединениях (I) и (III)–(VI) реализуется конформация “А” с положением 20-карбонильной группы, близким к заслоненному с C17–C16-связью. В то же время в пентаране (II) более устойчива конформация “В” с трансидным расположением 20-карбонильной группы и трехчленного D'-цикла, что связано с наличием сопряжения между 20-карбонильной группой и трехчленным циклом [40]. Боковая цепь имеет конформацию “В” также в неактив-

ных прогестинах 2'β-метилпентаране (V6) [41] и 16β-метилпрогестероне [42], однако в этих соединениях расчет потенциальной энергии вращения боковой цепи показывает, что эта конформация является единственной разрешенной из-за сильных пространственных затруднений со стороны 2'- или 16β-метильной группы. Действительно, как оказалось, отклонение 15,16-метиленового звена в сторону от боковой цепи в 15β,16β-циклопропанпрогестероне, синтезированном нами [43], приводит к проявлению прогестинной активности.

### 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ *in vivo*. РАЗДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Основным биологическим свойством прогестивов, представленных в природе прогестероном (I), именуемым также “гормоном беременности”,

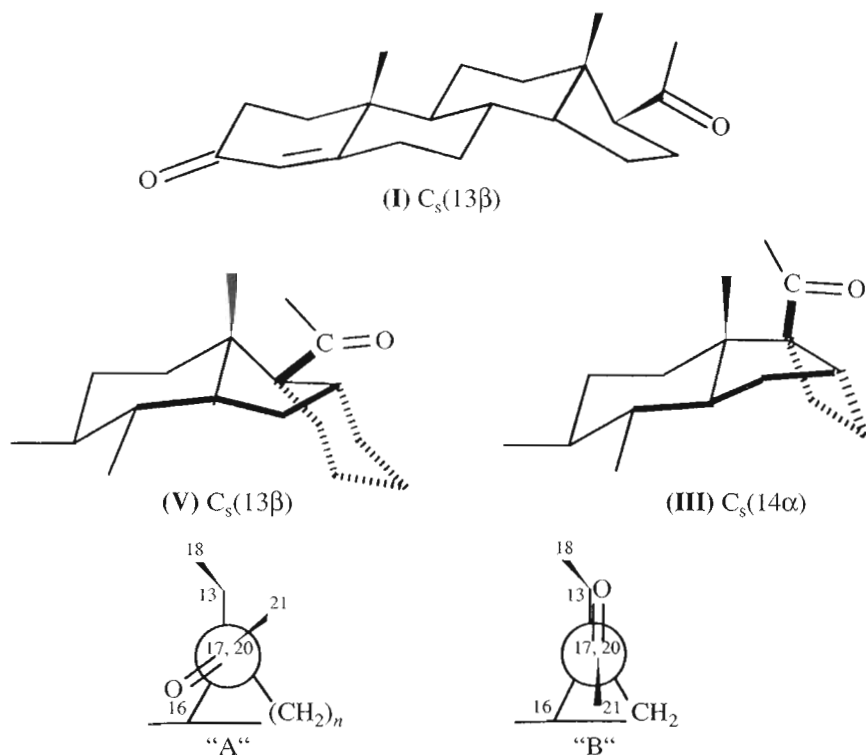


Рисунок.

является подготовка эндометрия матки к имплантации зародыша и его сохранение в течение всего процесса беременности. Считается, что прогестерон, прекращая вызванную эстрогенами пролиферацию эндометрия матки, сам вызывает в нем секреторную трансформацию – развитие желез эндометрия с расширением просветов и увеличением поверхности, развитие кровеносной системы эндометрия и разрыхление стромы. Все это способствует nidации оплодотворенной яйцеклетки и образованию плаценты [4]. Определение степени развития указанных эффектов производится при использовании нескольких тестов, из которых основным и наиболее используемым является тест Клауберга–МакФейла, заключающийся в оценке способности испытуемого соединения стимулировать функциональную пролиферацию эндометрия матки инфантильных крольчих, предварительно обработанных эстрогенами [44].

Прогестерон, помимо влияния на эндометрий, действует также на миометрий матки, вызывая расслабление гладкой мускулатуры, снижая возбудимость и реакцию на окситоцин [45]. Этот эффект принято определять с помощью так называемого теста Корнера–Аллена или теста на сохранение беременности, определяющего процент сохранения имплантированных зародышей у овариоэктомированных животных после введения испытуемого препарата, активного в тесте Клауберга–МакФейла [46].

Являясь гормоном, необходимым для обеспечения протекания беременности, прогестерон в то же время способен и предотвращать ее. Вводимый во время полового цикла, он нарушает овуляцию и предотвращает оплодотворение. Принято считать, что на этом эффекте основывается действие большинства известных контрацептивных гормональных препаратов [47].

Известно действие прогестерона на молочные железы, где он стимулирует развитие альвеол и тормозит начало лактации [48]. Помимо этих органов-мишеней для прогестерона известно его влияние на желудочно-кишечный тракт, ведущее к расслаблению [49] мышечных волокон, и на натриевый насос клеток, снижающее выделение натрия-иона [50]. Имеются указания на психотропное действие прогестиннов, в частности, на снижение юношеской агрессивности [51].

Таким образом, прогестерон, как и остальные известные нативные стероидные гормоны, проявляет биологическую мультифункциональность, осуществляя целый набор биологических регуляторных функций.

Нами было проведено систематическое исследование биологической активности синтезированных представителей прегна-D'-пентанов с размером дополнительного D'-кольца от трех до семи атомов углерода в четырех тестах: Клауберга–МакФейла, Корнера–Аллена, анти-Клауберга–МакФейла (при совместном введении с проге-

Таблица 1. Биологическая активность основных прегна-D'-пентаранов *in vivo* [52–60]

Соединение	Относит. прогестинная активность на кроликах, вг/мыш	Сохранение беременности у овариоэктомизированных крольчих, %
Прогестерон (I)	1.00	60
6 $\alpha$ -Метил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (XXIV)	4.70	92
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклогексанопрогестерон (V)	2.36	81
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклогекс-3'-енопрогестерон (XIVa)	0.50	77
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклопентанопрогестерон (IV)	2.90	44
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклопент-3'-енопрогестерон (XVII)	3.40	14
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклобутанопрогестерон (III)	1.44	27
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклобут-2'-енопрогестерон (X)	2.90	15
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклопропанопрогестерон (II)	7.62	21
6 $\beta$ ,19-Эпоксид-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (XXXIII)	6.50	0
19-Гидроксид-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (XXXV)	0.06	0

стероном) и анти-Корнера–Аллена\* (также при совместном введении с прогестероном). Два последних теста были предложены для обнаружения антигормонального действия [26].

Помимо этого, изучалась способность представителей синтезированного класса соединений влиять на протекание беременности при введении препарата на разных ее стадиях. Исследования проводились на кроликах и крысах.

Подвергнутые испытаниям в тесте Клауберга–МакФейла основные представители синтезированного ряда прегна-D'-пентаранов, обладающие  $\Delta^4$ -3-кетогруппировкой (кроме прегна-D'<sub>7</sub>-пентарана (VI) с семичленным дополнительным кольцом D'), показали высокую прогестинную активность, как правило, превышающую активность прогестерона в 2–10 раз [52]. В то же время их действие в тесте на сохранение беременности у овариоэктомизированных крольчих далеко не так однозначно (табл. 1).

По результатам обоих тестов основной набор активных прегна-D'-пентаранов, различающихся только по размеру дополнительного карбоцикла D', может быть разделен на три группы: 1) соединения высокоактивные в обоих видах активности (полные агонисты прогестерона); 2) соединения активные в тесте функционализации эндометрия, но малоактивные в тесте сохранения беременности; 3) соединения с пониженным действием на эндометрий, но высокоактивные в сохранении плода.

К первой группе полных агонистов прогестерона относится 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (V) [53] и его аналоги, несущие 6 $\alpha$ -заместители (Me, Hal) и/или дополнительные двойные связи ( $\Delta^1$  или  $\Delta^6$ ) в скелете (XXIV)–(XXVII) [53–57]. Способность сохранять беременность снижалась при

\* Тест предложен нами.

введении животным соединений с меньшим размером D'-карбоцикла, в то же время влияние на эндометрий зачастую повышалось. Такое действие (вторая группа) оказалось характерным для соединений с трех–пятичленным дополнительным D'-циклом (II)–(IV) [58–60]. Наличие двойной связи в дополнительном шестичленном карбоцикле D'<sub>6</sub>, несколько снижая эффект функционализации эндометрия, полностью сохраняет или даже повышает (третья группа) способность 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3'-енопрогестерона (XIVa) поддерживать беременность [52]. В то же время введение двойной связи в четырех-, пятичленные дополнительные карбоциклы D' (соединения (X) и (XVII)) в еще большей степени снижает этот эффект, чем уменьшение размеров кольца D' [58, 59].

Удаление ангулярной 19-метильной группы [61, 62] лишает пентараны (как и другие 19-норстероиды) способности поддерживать беременность, но сохраняет их прогестинную активность. К группе активных прогестиннов относятся и 6,19-эпоксид-прегна-D'<sub>6</sub>-пентаран (XXXIII), влияющий на эндометрий, в то время как 19-гидроксид-прегна-D'<sub>6</sub>-пентаран (XXXV) вообще неактивен [52].

Насыщенные в кольцах A и B 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидро-прегна-D'<sub>6</sub>-пентараны (XLIV) и (XLVII), аналоги ближайших метаболитов нативного прогестерона, сами по себе не проявившие сколько-нибудь заметного гормонального действия, оказались антигормонами [26], показав выраженную способность блокировать действие прогестерона в тесте сохранения беременности. Так, при совместном введении прогестерона (I) и 5 $\alpha$ -дигидро-прегна-D'<sub>6</sub>-пентарана (XLIV) полностью ингибируется плодосохраняющий эффект прогестерона. Эффективность 5,6-дигидростероидов как антипрогестиннов была подтверждена

**Таблица 2.** Лизис зародышей крыс под влиянием прегна-D'-пентаранов

Соединение	Кол-во лизированных зародышей, %
Мифепристон – 17β-Гидрокси-11β-[(4-диметиламино)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он (RU-486)	100.0 ± 4.9
16α,17α-Циклогексано-5α-дигидропрогестерон (XLIV)	66.0 ± 3.3
5α-Дигидропрогестерон (XLIX)	60.0 ± 3.6
16α,17α-Циклогексано-5β-дигидропрогестерон (XLVII)	33.0 ± 1.9
5β-Дигидропрогестерон (L)	45.0 ± 2.3
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	23.0 ± 1.2
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XIVA)	17.0 ± 0.9

испытаниями *in vivo* по прерыванию беременности крыс (табл. 2) [63]. Такой же результат в этом тесте показали и 5α- и 5β-дигидропрогестероны (XLIX) и (L) – природные метаболиты прогестерона. В то же время ни 16α,17α-циклогекс-3'-енопрогестерон (XIVA), наиболее эффективно поддерживающий беременность, ни лишенный этого свойства 16α,17α-циклопропанопрогестерон (II) не проявили сколько-нибудь заметного антигормонального эффекта [52]. Очевидно, что антигормональное действие дигидросоединений (XLIV), (XLVII), (XLIX), (L) и способность Δ<sup>4</sup>-3-кетостероидов влиять на сохранение плода имеют разную природу.

Проведенное биологическое тестирование *in vivo* синтезированного набора аналогов прогестерона с дополнительным 16α,17α-карбоциклом действительно показало возможность разделения биологических функций “гормона беременности” и выделения по меньшей мере трех, предположительно независимых эффектов – эффекта функционализации эндометрия, эффекта сохранения плода и эффекта блокирования сохранения плода, зависящих от структуры действующего стероида.

В синтезированном наборе структур сохранялось типичное для нативных прогестинов число и положение полярных заместителей – две карбонильные группы при C3 и C20, и лишь в случае прегна-D'<sub>6</sub>-пентарана (V), полного агониста природного прогестерона, проявлялось некоторое пространственное экранирование 20-кетогруппы. Таким образом, обнаруженная избирательность биологического действия в каждом случае может быть связана с различиями в геометрии молекулы прогестерона и его синтетического аналога.

Наиболее наглядно это влияние обнаруживается в способности к сохранению беременности. Как уже указывалось выше, изменение размера допол-

нительного D'-карбоцикла вызывает искажение конформации кольца D, отражающееся и на конформации 17β-ацетильной боковой цепи. Известно, что циклогексановое кольцо в конформации кресла не только свободно от напряжения, но не вызывает такового и в конденсированных с ним карбоциклах. Методом РСА была подтверждена близость геометрии стероидного скелета прогестерона и 16α,17α-циклогексанопрогестерона (прегна-D'<sub>6</sub>-пентарана (V)) [31]. Введение в шестичленное D'-кольцо двойной связи (соединение (XIVa)) вызывает определенное искажение характерной для кольца D прогестерона конформации, близкой к 13β,14α-полукреслу {C<sub>2</sub>(13β,14α)}, еще не влияющее на сохранность плода, но снижающее прогестинное действие. Более серьезное искажение конформации кольца D и боковой цепи происходит в 16α,17α-циклопентанопрогестероне (IV), что приводит к значительному снижению способности к сохранению беременности, однако прогестинный эффект при этом возрастает. Дальнейшее изменение размера и формы кольца D' вызывает искажение конформации кольца D стероидного скелета, вплоть до 14α-конверта {C<sub>5</sub>(14α)} у 16α,17α-циклобутенопрогестерона (X), который практически не обладает способностью к сохранению плода [37]. Мерой конформационного состояния кольца D в стероидах принято считать величину фазового угла псевдповорота Δ° [64], рассчитанную с использованием значений торсионных углов. Эта величина отражает удельный вес элементов различных конформеров кольца D – конвертов и полукресел. Величины этих углов были рассчитаны по методу [65] и сопоставлены с данными по плодосохраняющему действию изученных соединений (табл. 3): совпадение оказалось удовлетворительным.

Большое влияние на способность стероида сохранять беременность оказывает также строение колец А и В стероидного скелета. В частности, не только элиминирование ангулярной 19-метильной группы в соединении (XXXVII), но и ее включение в 6β,19-эфирный мостик в (XXXIII) лишают стероиды указанной способности [53].

Восстановление 5,6-двойной связи, приводящее к резкому изменению геометрии сочленения колец А/В, не только полностью снимает эффект сохранения плода, но и каким-то образом блокирует действие нативного прогестерона [63].

Существенно более сложные закономерности существуют между структурой стероидной молекулы и ее способностью вызывать функционализацию эндометрия. Поскольку эта функция для природного “гормона беременности” – прогестерона рассматривается как основное гормональное действие, протекающее через взаимодействие с плазматическим рецептором или рецепторами, то выявить корреляции между структурой и действием можно было только, изучив этот про-

**Таблица 3.** Влияние геометрии кольца D прегна-D'-пентаранов на сохранение беременности крольчих (%)

Соединение	Сохранение берем., %	Конформация кольца D	Фазовый угол, Δ°
16α,17α-Циклогексанопрогестерон (V)	81	C <sub>s</sub> (13β)	+43.0
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XIVa)	77	C <sub>s</sub> (13β)	+51.0
Прогестерон (I)	60	C <sub>2</sub> (13β,14α)	+2.0
16α,17α-Циклопентанопрогестерон (IV)	44	C <sub>2</sub> (13β,14α)	-12.5
16α,17α-Циклобутанопрогестерон (III)	27	C <sub>s</sub> (14α)	-21.2
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	21	C <sub>s</sub> (14α)	-23.3
16α,17α-Циклопент-3'-енопрогестерон (XVII)	15	C <sub>s</sub> (14α)	-22.0
16α,17α-Циклобутенопрогестерон (X)	14	C <sub>s</sub> (14α)	-20.3

цесс с помощью синтезированного набора моделей. Для выявления этих закономерностей пришлось обратиться к углубленному изучению с помощью прегна-D'-пентаранов механизма гормонального действия прогестинов с тем, чтобы установить гомогенность популяции плазматического (ядерного) рецептора прогестерона, опосредующего передачу гормонального сигнала, монотонность или ветвление этого сигнала и зависимость экспрессии соответствующего гена от строения стероидного лиганда. Постановка такого исследования стала возможной с получением набора <sup>3</sup>H-меченых соединений с разделенными биологическими функциями и, тем самым, созданием удобного инструмента для изучения механизмов осуществления этих функций [20, 27–29].

С помощью этого же инструмента представлялось возможным выявить те биологические функции нативного прогестерона, которые, исходя из начальной концепции, осуществляются помимо и независимо от классического цитозольного рецептора прогестерона.

Работа была выполнена в лаборатории химии кортикоидных соединений, лаборатории химии стероидов и терпеноидов, в группе химии стероидов и оксипиринов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

В выполнении отдельных этапов работы принимали участие сотрудники Ин-та органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Л.Е. Куликова, В.Н. Игнатов, Т.Н. Галахова, Б.С. Эльянов, В.С. Богданов; сотрудники Ин-та акушерства и гинекологии РАМН В.В. Корхов, Г.В. Никитина; БИАНЦ – А.И. Терехина; сотрудники Ин-та кристаллографии РАН В.И. Симонов, В.М. Цейкинский, В.Б. Рыбаков, З.И. Хажеева, А.Е. Капульский; сотрудники кафедры молекулярной фармакологии Российского гос. медицинского ун-та П.В. Сергеев, Е.Н. Карева, В.А. Семейкин; сотрудники Центрального ин-та микробиологии и экспериментальной терапии (ГДР) К. Понсолд, Х. Каш.

Работа частично поддерживалась грантами РФФИ № 96-03-3276, 99-03-33033 и 02-03-32523.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sandor T., Mehdi A.Z. // Steroids and Evolution, in Hormones and Evolution / Ed. Barrington E.J. Oxford; New York: Acad. Press, 1979. V. 1. P. 1–72.
2. Корнеев Г.Я. // Физиология эндокринной системы / Ред. Баранов В.Г. и др. Ленинград: Наука, 1979. С. 285–325.
3. Физер Л., Физер М. Стероиды: Пер. с англ. М.: Мир, 1964.
4. Хефтман Э. Биохимия стероидов: Пер. с англ. М.: Мир, 1972. С. 9–175.
5. Голиков П.П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях. М.: Медицина, 2002.
6. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М.: Высш. школа, 1984.
7. Kamernitzky A.V. // Problem of Division of Biological Functions of Steroid Hormones, in Frontiers of Bioorg. Chem. and Molec. Biol. // Ed. Ananchenko S.N. Oxford; New York: Pergamon Press, 1980. P. 261–263.
8. Дорн А. // Происхождение позвоночных животных и принцип смены функций / Пер. с нем. Ред. И.И. Шмальгаузен. М.: Биомедгиз, 1937. С. 83–191.
9. Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции. Собр. соч. АН СССР. М.-Л., 1949. С. 1–536.
10. Kamernitzky A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Ignatov V.N., Korhov V.V., Nikitina G.V., Terekhina A.I. // J. Steroid Biochem. 1982. V. 16. P. 61–67.
11. Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 1. С. 96–98.
12. Левина И.С., Камерницкий А.В. // Хим.-фарм. журн. 1990. Т. 24. С. 31–39.
13. Эльянов Б.С., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Гоникберг Е.М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 3. С. 743–744.
14. Эльянов Б.С., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Гоникберг Е.М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1992. № 7. С. 1622–1627.
15. Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 6. С. 1395–1397.

16. Левина И.С., Куликова Л.Е., Эльянов Б.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 6. С. 1399–1401.
17. Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Шамовский И.Л., Корхов В.В., Никитина Г.В. // Хим.-фарм. журн. 1986. № 1. С. 56–59.
18. Ogibin Yu.N., Levina I.S., Kamernitzky A.V., Nikishin G.I. // Mendeleev Commun. 1995. № 5. P. 185.
19. Левина И.С., Камерницкий А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1997. № 6. С. 1234–1235.
20. Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Галахова Т.Н., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1997. № 8. С. 1532–1535.
21. Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 9. С. 2151–2154.
22. Левина И.С., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1636–1638.
23. Ponsold K., Kasch H., Kamernitzky A.V., Levina I.S., El'yanov B.S., Zhulin V.M. // J. Prakt. Chem. 1986. B. 328. S. 903–905.
24. Kamernitzky A.V., Levina I.S., Kasch H. // Z. Chem. 1986. B. 26. S. 374–375.
25. Камерницкий А.В., Левина И.С., Понсольд К., Каш Х. // Беременность. Рождаемость. Контрацептивы. Наука и человечество / Ред. А.А. Лагунов и др. М.: Знание, 1991. С. 118–124.
26. Левина И.С., Никитина Г.В., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 3. С. 564–567.
27. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф., Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е. // Радиохимия. 2000. Т. 42. С. 176–179.
28. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Kamernitzky A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Smirnov A.N. // J. Labelled Cpd. Radiopharm. 1998. V. 41. P. 919–925.
29. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Kamernitzky A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Pokrovskaya E.V., Shchelkunova T.A., Smirnov A.N. // Bioorgan. Chemistry. 1999. V. 27. P. 207–213.
30. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 99–107.
31. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 259–266.
32. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 752–755.
33. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 1409–1414.
34. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. С. 1872–1876.
35. Хажеева З.И., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Симонов В.И. // Кристаллография. 1981. Т. 26. С. 996–1002.
36. Симонов В.И., Цейкинский В.М., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 920–926.
37. Хажеева З.И., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Игнатов В.Н., Левина И.С. // Кристаллография. 1982. Т. 27. С. 697–703.
38. Капульский А.Е., Симонов В.И., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В. // Кристаллография. 1985. Т. 3. С. 1096–1101.
39. Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Корхов В.В., Никитина Г.В., Боль М. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. С. 828–833.
40. Дешко Т.Н., Камерницкий А.В., Коган Г.А., Турута А.М., Устынюк Т.К., Фадеева Т.М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1976. № 12. С. 2713–2717.
41. Капульский А.Е., Шибанова Т.А., Симонов В.И., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В. // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. С. 979–983.
42. Weeks C.M., Strong P., Osawa Y. // Cryst. Struct. Commun. 1976. V. 5. P. 745–747.
43. Галахова Т.Н., Левина И.С., Камерницкий А.В., Богданов В.С. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 1. С. 203–206.
44. Phillips A., Hahn D.W., Klimek S., McGuire J.L. // Contraception. 1987. V. 36. P. 181–192.
45. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. // Nature. 1998. V. 392. P. 509–512.
46. Fujii K.J. // Fertil. 1961. V. 6. P. 15–20.
47. Szontagh F.E. Mechanism of Action of Oral Progestagens. Budapest: Akad. Kiado, 1970.
48. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / Ред. Остин К., Шорт Р. Пер. с англ. М.: Мир, 1987. С. 1–303.
49. Hawkins D.F. // Sex Hormones in Pregnancy, in Obstetric Therapeutics / Ed. Hawkins D.F. London: Butterworths, 1974. P. 614–624.
50. Bielefeldt K., Wasite L., Abboud F.M., Conklin J.L. // Am. J. Physiol. 1996. V. 271. P. 370–376.
51. Белкин А.И., Грейнер Э.А. // Применение гормональных препаратов в психиатрической практике. Актуальные вопросы психиатрической эндокринологии / Ред. Белкин А.И. М., 1978. С. 135–154.
52. Камерницкий А.В., Левина И.С. // Хим.-фарм. журн. 1991. Т. 25. С. 4–16.
53. Ахрем А.А., Сотскова И.В., Куликова Л.Е., Терехина А.И., Левина И.С., Титов Ю.А., Кулябко О.М., Рудзит Э.А. // Докл. АН СССР. 1973. Т. 209. С. 504–507.
54. Корхов В.В., Ахрем А.А., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Никитина Г.В., Поскаленко А.Н. // Хим.-фарм. журн. 1977. № 3. С. 61–63.
55. Ахрем А.А., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Терехина А.И., Лисица Л.И., Ганина И.В. // Хим.-фарм. журн. 1977. № 8. С. 24–26.
56. Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Корхов В.В., Никитина Г.В. // Хим.-фарм. журн. 1980. № 9. С. 72–75.
57. Никитина Г.В., Корхов В.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Фармакол. Токсикол. 1988. № 4. С. 73–75.
58. Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С., Серебряков Э.П., Никитина Г.В., Корхов В.В. // Хим.-фарм. журн. 1977. № 10. С. 96–98.

59. Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С., Корхов В.В., Никитина Г.В., Терехина А.И., Антипова Л.А. // Хим.-фарм. журн. 1979. № 10. С. 40–44.
60. Камерницкий А.В., Игнатов В.Н., Левина И.С., Никитина Г.В., Корхов В.В. // Хим.-фарм. журн. 1984. № 1. С. 45–48.
61. Камерницкий А.В., Левина И.С., Корхов В.В., Никитина Г.В., Понсольд К., Каи Х., Штольцнер В., Куришко А. Способ получения 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексано-17 $\beta$ -ацетилгонен-3-онов: А.с. СССР 1311217 // Б.И. 1990. № 23.
62. Камерницкий А.В., Левина И.С., Корхов В.В., Никитина Г.В., Понсольд К., Каи Х., Штольцнер В., Куришко А. 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклогексано-17 $\beta$ -ацетилгон-4-ен-3-оны, проявляющие прогестагенную активность: А.с. СССР 1251510 // Б.И. 1990. № 23.
63. Карева Е.Н., Камерницкий А.В., Левина И.С., Курничникова Н.В., Куликова Л.Е., Подвальнюк В.В. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2001. № 4. С. 403–405.
64. Казакова Э.Х. // Конформация карбоциклических соединений. Конформационный анализ углеводов и их производных / Ред. Б.А. Арбузов. М.: Наука, 1990. С. 253–285.
65. Altona C., Geise H., Romers C. // Tetrahedron. 1968. V. 24. P. 13–32.

## Pregna-D'-pentaranes, Progestins and Antiprogestins: I. Separation of Biological Functions of Steroid Hormones

A. V. Kamernitzky<sup>#</sup> and I. S. Levina

<sup>#</sup> Phone: +7 (095) 137-7331; fax: +7 (095) 135-5328; e-mail: kamer@ioc.ac.ru  
Zelinsky Institute of Organic Chemistry,  
Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 47, Moscow, 119991 Russia

The synthesis, modification, structure, and biological activity *in vivo* of the 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cycloalkanoprogesterone (pregna-D'-pentarane) analogues of progesterone are described. A possibility of separation of their biological functions has been demonstrated. A systematic synthesis of a set of uniform compounds that differ in a limited number of alterable parameters was developed. It resulted in an instrument useful for the investigation of pathways and mechanisms by which the steroid hormones fulfill their biological functions and for the probable discovery of new functions masked by the wide effects of native compounds. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 2; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* antiprogestins; progesterone; pentaranes; progestins; steroid hormones, synthesis, cycloaddition reactions, conformation, biological functions