

УДК 612.822.3

ФИЗИОЛОГИЯ

Академик АН БССР А. А. АХРЕМ, И. В. СОТСКОВА, Л. Е. КУЛИКОВА,
А. И. ТЕРЕХИНА, И. С. ЛЕВИНА, Ю. А. ТИТОВ, О. М. КУЛЯБКО,
Э. А. РУДЗИТ

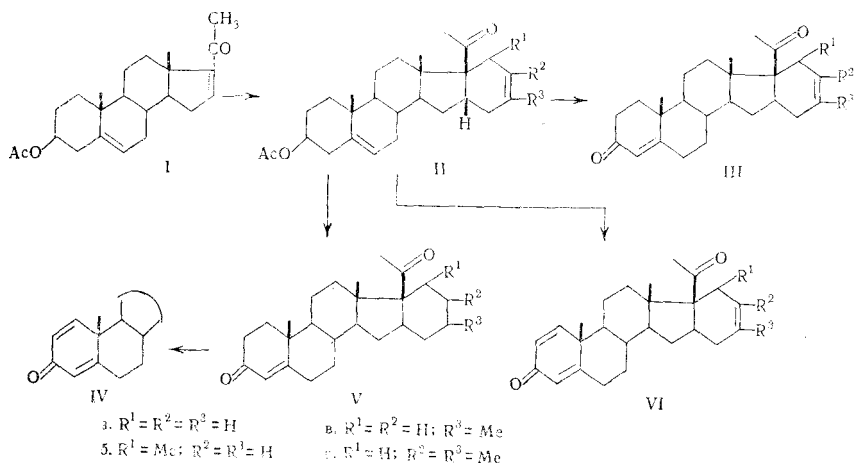
О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ГЕСТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ В НОВОМ РЯДУ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРОГЕСТЕРОНА — ПЕНТАРАНОВ

Корреляции между структурой и гормональным действием стероидных соединений остаются пока еще недостаточно изученными. Дальнейшие исследования в этой области представляются необходимыми для расширения возможностей направленного поиска новых эффективных препаратов. Одним из направлений таких исследований является модификация природных гормонов путем введения в исходную тетрациклическую молекулу добавочных карбоциклов.

В настоящем сообщении описываются результаты биологических испытаний соединений нового класса модифицированных стероидов с дополнительным циклом Е на наличие у них гестагенной активности.

Известные ранее типы пентациклических стероидов с дополнительным циклом Е, конденсированным с циклом D в положениях 16 и 17 (¹⁻⁹), не содержали характерной для природных стероидов прегнановой боковой цепи и обладали лишь незначительной биологической активностью, преимущественно антигормональной.

Нами впервые синтезированы пентациклические стероиды ряда прегнана — пентараны, сохраняющие ацетильную боковую цепь при C₁₇ (¹⁰⁻¹²). Синтез указанных соединений осуществляли методом диеновой конденсации ацетата дегидропрегненолона (I) с ациклическими диенами по схеме



Наличие высокой физиологической активности у 16α,17α-диметилпрогестерона позволяло надеяться также на активность его циклических аналогов.

Гестагенную активность препаратов оценивали по степени вызываемого ими разрастания слизистой матки у инфантильных кроликов (весом 600—800 г), подготовленных предварительным введением фолликулина в дозе 0,5 мг на животное в течение 8 дней. Испытуемые вещества растворяли в этаноле или ацетоне и смешивали с подсолнечным маслом так, чтобы разовая доза содержалась в 0,5 мл. Соединения вводили подкожно или внутривентрально в дозах 4 мг на животное или меньше (табл. 1) в течение 5 дней. Животных забивали через 24 часа после последней инъекции. Оценку эффекта проводили по 4-балльной системе, предложенной Мак-Фейлом ⁽¹³⁾. В каждой группе использовали по 3 кролика. В качестве стандартного препарата применяли прогестерон. Опыты проведены на 110 кроликах. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что соединения Va, IIa, IVa и VIa проявляют высокую гестагенную активность при подкожном введении в дозах 4 и 0,4 мг в сутки, не отличаясь в этих условиях от прогестерона. Вещества IIб и IIв уступают по выраженности действия стандартному препарату при их использовании в меньшей из указанных доз. Соединения IIг и VIв мало эффективны даже в условиях введения в дозе 4 мг/сутки, вещество XIб не обнаружило действия. При дальнейшем снижении доз установлено, что наиболее активным из изученных пентациклических стероидов является препарат Va (пороговая доза при подкожном применении 0,04 мг на животное), превосходящий в этом отношении прогестерон (пороговая доза 0,4 мг на животное). Соединения IVa и VIa занимают промежуточное место между двумя вышеупомянутыми веществами (пороговая доза 0,08 мг на животное), препарат IIa существенно не отличается от прогестерона. В условиях внутривентрального применения вещества Va и IVa значительно превосходят по эффективности прогестерон, при этом по выраженности действия IVa уступает Va примерно в 10 раз.

Препарат Va, обнаруживший наибольшее гестагенное действие, испытан также на эстрогенную, андрогенную, анаболическую и антиандрогенную активность. Эстрогенный эффект оценивали по влиянию вещества в дозе 5 мг/кг подкожно на вес матки инфантильных овариэктомированных крыс ⁽¹⁴⁾. Об андрогенном действии соединения судили по его влиянию в дозе 10 мг/кг подкожно на вес семенных пузырьков и вентральной простаты, анаболическое действие оценивали по весу мышцы levator ani у орхидэктомированных инфантильных крыс ⁽¹⁵⁾. Антиандрогенную активность изучали на неполовозрелых орхидэктомированных крысах по способности вещества в дозе 10 мг/кг подкожно подавлять действие одновременно введенного тестостерона в дозе 10 мг/кг подкожно ⁽¹⁶⁾.

Показано, что соединение Va не обладает эстрогенным, андрогенным или анаболическим действием и проявляет слабую антиандрогенную активность, снижая примерно на 25% эффект одновременно введенного тестостерона.

Таким образом, в новом ряду пентациклических стероидов нами выявлены соединения, обладающие выраженным гестагенным действием. Некоторые из изученных веществ (Va, IVa и VIa) оказались более активными, чем прогестерон, в условиях как подкожного, так и внутривентрального введения (при последнем пути введения вещество VIa не изучали).

Установлены определенные соотношения между химическим строением и биологическими свойствами изученных препаратов. Так, наличие двойной связи в кольце E сопровождается значительным снижением гестагенной активности (ср. Va и IIa). Введение дополнительной двойной связи в кольцо A снижает действие соединения Va, но усиливает эффект вещества IIa (ср. Va и IVa, IIa и VIa). По литературным данным ⁽¹⁷⁾, при введении Δ^1 -связи в молекулу прогестерона и некоторых его гомологов наблюдается увеличение гестагенной активности. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что эта закономерность не является универсаль-

Таблица 1

Влияние некоторых пентациклических стероидов на разрастание слизистой матки инфантильных кроликов. (Оценка по системе Мак-Фейла)

№ соед.	Структурная формула	Путь введения	Доза в мг на животное						Пороговая доза в мг на животное
			4,0	0,4	0,08	0,01	0,008	0,004	
Va		Подкожно Per os	4 4	4 4	4 0	4 0	1 0	0 0	0,04 0,4
IIa		Подкожно	4	4	1,3	0	—	—	0,4
IIб		»	4	2	1	0	0	0	4,0
IIв		»	4	0	—	—	—	—	4,0
IIг		»	1,6	—	—	—	—	—	—
IVa		» Per os	4 4,0	4 2	4 —	1 —	0 —	0 —	0,08 4,0
VIa		Подкожно	4	4	4	2	—	—	0,08
VIб		»	0	—	—	—	—	—	—
VIв		»	2	—	—	—	—	—	—
VII		» Per os	4 2	4 0	2 —	0,6 —	— —	— —	0,4 —

ной. Интересно, что наличие метильной группы у вещества IIa в положениях 3' (препарат IIб) или 5' (препарат IIв) кольца E ведет к резкому ослаблению гестагенного действия, а введение двух метильных групп (препарат IIг) — к практической потере активности. Аналогичное, но еще более выраженное влияние оказывают замещения в кольце E в ряду производных соединения VIa (ср. VIб и VIв с VIa).

Наиболее активное из изученных нами пентациклических стероидов соединение Va обладает антиандрогенным действием, характерным для других прогестинов.

Дальнейшее исследование гормональной активности пентациклических аналогов прогестерона представляет определенный теоретический и практический интерес.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР
Москва

Поступило
17 VIII 1972

Научно-исследовательский институт
по биологическим испытаниям химических соединений
г. Купавна Моск. обл.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ F. Sondheimer, R. Mechoulam, J. Org. Chem., **24**, 106 (1959). ² S. Levine, M. Wall, N. Eudy, J. Org. Chem., **28**, 1936 (1963). ³ V. Georgian, L. Georgian, J. Org. Chem., **29**, 58 (1964). ⁴ P. Bladon, T. Sleight, J. Chem. Soc., **1962**, 3264. ⁵ M. Wall, S. Serota et al., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1845 (1963). ⁶ C. Engel, J. Lessard, J. Am. Chem. Soc., **85**, 638 (1963). ⁷ M. Wall, F. Carroll, G. Abernethy, J. Org. Chem., **29**, 605 (1964). ⁸ J. Allison, D. Burn et al., Tetrahedron, **23**, 1515 (1967). ⁹ G. Perez, O. Halpern et al., Bull. Soc. chim. France, **1968**, 4063. ¹⁰ А. А. Ахрем, И. С. Левина и др., Авт. свид. СССР № 273195. ¹¹ А. А. Ахрем, И. С. Левина и др., Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 497. ¹² А. А. Ахрем, Л. Е. Куликова и др., Изв. АН СССР, сер. хим., **1972**, № 6. ¹³ M. McPhail, J. Physiol. (London), **83**, 145 (1954). ¹⁴ W. Byrnes, Endocrinology, **57**, 5 (1955). ¹⁵ L. Hershberger, E. Shipley, R. Meyer, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **83**, 175 (1953). ¹⁶ S. Saksena, R. Chaudhury, J. Rep. Fert., **21**, 559 (1970). ¹⁷ V. Petrov, Chem. Rev., **70**, 713 (1970).