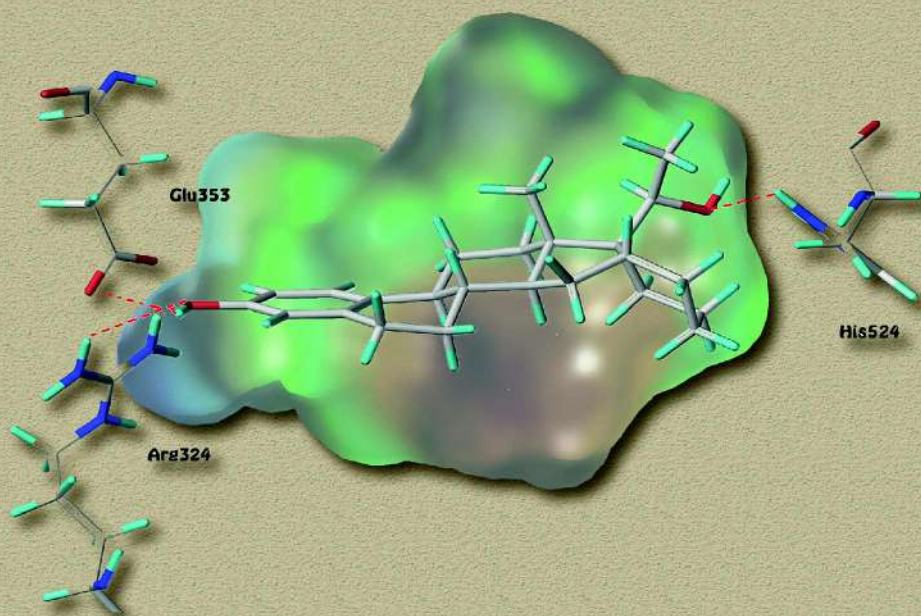


Ю. В. Кузнецов  
И. С. Левина  
И. В. Заварзин

# ЭСТРОГЕНЫ И АНТИЭСТРОГЕНЫ

Современные синтетические подходы  
к направленной модификации  
стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триена:  
цели, реакции и методы



Ю. В. Кузнецов

И. С. Левина

И. В. Заварзин

# **ЭСТРОГЕНЫ И АНТИЭСТРОГЕНЫ**

**Современные синтетические подходы  
к направленной модификации  
стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триена:  
цели, реакции и методы**

Монография



---

МОСКВА – 2021

УДК 54:57  
ББК 24:28  
К89

Рецензенты:

*Н. Л. Шимановский* – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва;

*Ю. Н. Бубнов* – академик РАН, д-р хим. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. Лаборатории карбоциклических соединений Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

**Кузнецов, Юрий Владимирович.**

К89 Эстрогены и антиэстрогены. Современные синтетические подходы к направленной модификации стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триена: цели, реакции и методы : монография / Ю. В. Кузнецов, И. С. Левина, И. В. Заварзин. — Москва : МАКС Пресс, 2021. — 128 с.

ISBN 978-5-317-06626-0

<https://doi.org/10.29003/m2020.978-5-317-06626-0>

В монографии обобщены сведения за последние 20 лет о широко применяемых в настоящее время и перспективных методах синтеза производных эстра-1,3,5(10)-триена путем модификации природных эстрогенов – эстрона и эстрадиола. Рассмотрены основные практические цели модификации данного класса стероидов и достижения в химии стероидных антиэстрогенов – перспективных лекарственных препаратов для гормональной терапии.

Особое внимание уделено стереохимическим особенностям протекания реакций и специфическим проблемам модификации стероидного ядра эстратриенов, связанных с наличием в их структуре ароматического фрагмента. Кроме того, обобщены данные о реакционной способности и стереохимических аспектах превращений эстратриеновых 13-эпистероидов.

Монография предназначена для широкого круга специалистов в области органического синтеза, органической, биоорганической и медицинской химии.

*Ключевые слова:* стероиды; стероидные гормоны; эстрогены; антиэстрогены; рецептор эстрогенов; ароматаза; стероидсульфатаза; стероиддегидрогеназа; ингибиторы стероидогенеза; эстрадиол; эстрон; 13-эпистероиды; производные эстрадиола; производные эстрона; органический синтез; модификация стероидов; биологическая активность.

УДК 54:57

ББК 24:28

**Kuznetsov, Yuriy Vladimirovich.**

Estrogens and antiestrogens. Modern synthetic approaches to directed modification of estradiol-1,3,5(10)-triene steroids: goals, reactions, and methods : Yu. V. Kuznetsov, I. S. Levina, I. V. Zavarzin. — Moscow : MAK Press, 2021. — 128 p.

ISBN 978-5-317-06626-0

<https://doi.org/10.29003/m2020.978-5-317-06626-0>

The monograph summarizes the information over the past 20 years on the currently widely used and promising methods for the synthesis of estradiol-1,3,5(10)-triene derivatives by modifying natural estrogens - estrone and estradiol. The main practical goals of modifying this class of steroids and achievements in the chemistry of steroidal antiestrogens, which are promising drugs for hormonal therapy, are considered. Special attention is paid to the stereochemical features of the reactions and the specific problems of modification of the steroid nucleus of estratrienes associated with the presence of an aromatic fragment in their structure. In addition, the data on the reactivity and stereochemical aspects of the transformations of 13-epiestratriene steroids were summarized. The monograph is intended for a wide range of specialists in the field of organic synthesis, organic, bioorganic, and medicinal chemistry.

*Key words:* steroids; steroid hormones; estrogens; antiestrogens; estrogen receptor; aromatase; steroid sulfatase; steroid dehydrogenase; steroidogenesis inhibitors; estradiol; estrone; 13-episteroids; estradiol derivatives; estrane derivatives; organic synthesis; steroid modification; biological activity.

## Оглавление

Предисловие .....	4
1. Введение.....	6
2. Современные методы модификации стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триена.....	9
a. Кольцо А .....	9
a.1. Галогенирование .....	9
a.2. Нитрование .....	15
a.3. Металлирование .....	15
a.4. Ацилирование.....	17
a.5. Прочие методы модификации положений 2 и 4 эстратриенов .....	19
a.6. Модификация положения 3 в производных 3-гидроксиэстратриенов, связанная с замещением гидроксильной группы.....	23
a.7. Восстановление по Бёрчу.....	27
a.8. 1-Замещенные производные эстра-1,3,5(10)-триена.....	28
a.9. 10-Замещенные производные эстранов.....	30
b. Кольцо В .....	32
c. Кольцо С .....	39
d. Кольцо D .....	44
d.1. Реакции, протекающие без формального разрыва кольца D .....	45
d.1.1. Замещение в положении 16 .....	45
d.1.2. Замещение в положении 15, синтез $\Delta^{14}$ - и $\Delta^{15}$ -стероидов.....	52
d.1.3. Замещение в положении 17 .....	53
d.1.4. Реакции, затрагивающие одновременно несколько положений в кольце D.....	61
d.1.5. Реакции модификации стероидного скелета, протекающие без формального разрыва кольца D .....	66
d.2. Реакции расщепления кольца D и его обратная сборка.....	71
d.2.1. Методы расщепления кольца D .....	71
d.2.2. «Обратная сборка» .....	73
3. Биологическая активность модифицированных эстратриенов. Антиэстроге- ны и модуляторы рецептора эстрогенов. ....	76
Список сокращений и условных обозначений .....	86
Список литературы .....	88



## Предисловие

Стероидные структуры в основе лекарств для гормональной терапии привлекают большое внимание благодаря близкому родству с природными биорегуляторами, способности взаимодействовать с различными биологическими мишенями и воздействовать на различные клеточные сигнальные пути, специфической способности проникать через клеточные мембраны и т.п. В то же время большие возможности функционализации стероидов позволяют более точно и направленно регулировать их биологические эффекты, поскольку модификации, вносящие даже минимальные изменения в молекулы стероида, могут существенно увеличивать присущие исходной молекуле биологические свойства в одних случаях, или подавлять их в других случаях. По этой причине разработка новых стероидных терапевтических агентов путем направленной модификации стероидного ядра является важным направлением медицинской химии.

За последние годы опубликовано большое количество обзоров, посвященных подробной оценке биологических функций различных стероидных соединений. В то же время обзорные работы по современным методам синтеза модифицированных стероидов, в литературе вообще не представлены.

В данной монографии обобщены сведения за последние 20 лет о широко применяемых в настоящее время и перспективных методах синтеза производных эстра-1,3,5(10)-триена путем модификации природных эстрогенов – эстрона и эстрадиола. Рассмотрены основные практические цели модификации данного класса стероидов и достижения в химии стероидных антиэстрогенов – важных средств гормональной терапии.

Поскольку на стероидной основе построено огромное количество разнообразнейших и сложных структур, основной упор в данной работе сделан на методы «первичной» модификации стероидного ядра широко доступных природных гормонов – эстрона и эстрадиола – как первого и, зачастую, самого критического этапа создания новых биологически активных стероидов.

В монографии последовательно изложены методы введения заместителей в кольца А, В, С и D, а также получившие широкое распространение в последние годы методы расщепления кольца D и его обратной сборки. В обзоре опущены тривиальные реакции этерификации 3- и 17-гидроксильных групп, обращения конфигурации 17-гидроксигруппы, а также реакции нуклеофилов с 17-кетонами (за исключением ряда примеров реакции Гриньяра и метиленирования илидами фосфора), как и реакции 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола, характерные для химии ацетиленовых соединений и не затрагивающие основное стероидное ядро. Особое внимание уделено стереохимическим особенностям протекания реакций и специфическим проблемам модификации стероидного ядра эстратри-

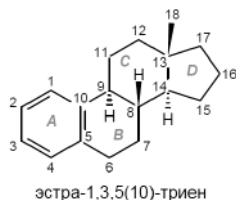
енов, связанных с наличием в их структуре ароматического фрагмента. Кроме того, обобщены данные о реакционной способности и стереохимических аспектах превращений эстратриеновых 13-эпистероидов.

В главе монографии, посвященной биологической активности эстратриеновых стероидов, дано общее представление о наиболее интересных биологически активных соединениях в ряду функционально замещенных эстратриенов и представлены основы современных концепций конструирования новых соединений, обладающих антиэстрогенной активностью.

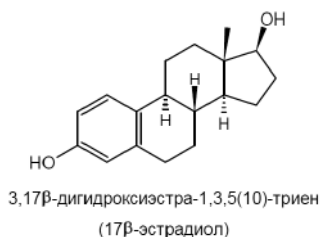
В настоящей монографии используются термины эстраны /замещенные эстраны /модифицированные эстраны (эстратриены); в последней главе, кратко представляющей основные биологически активные эстрановые структуры, появятся термины: эстрогены, антиэстрогены, селективные модуляторы эстрогенного рецептора (SERM) и селективные супрессоры (дегрейдеры) эстрогенного рецептора (SERD).

## 1. Введение

Эстран, по систематической номенклатуре IUPAC – (1*R*,2*S*,10*S*,11*R*,15*S*)-15-метилтетрацикло-[8.7.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-гептадекан, – насыщенный тетрациклический углеводород – производное гонана, относящийся к группе C-18-стероидов. Эстрановый углеродный скелет, в котором кольцо А – ароматическое (эстра-1,3,5(10)-триен), лежит в основе структуры ряда важнейших и широко распространенных биологически активных природных соединений – эстрогенов, которым он обязан своим названием [1].



эстра-1,3,5(10)-триен



(17β-эстрадиол)

Эстрогены представляют собой большую группу стероидных гормонов – низкомолекулярных биорегуляторов процессов жизнедеятельности животных и человека. Они играют ключевую роль в развитии и поддержании нормальной репродуктивной функции [2]. Биологические эффекты эстрогенов проявляются преимущественно в репродуктивных тканях женского организма, таких как репродуктивный тракт и молочные железы. Однако было показано, что эстрогены также играют определенную роль в тканях мужского организма, а также в непродуктивных тканях, включая центральную нервную систему, скелетную систему и сердечно-сосудистую систему [3, 4].

Эстрогены, важнейшим из которых является 3,17β-дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триен (17β-эстрадиол), проявляют свои основные биологические функции путем связывания со специализированными белками – рецепторами эстрогенов. Взаимодействие эстрогенов с этими белками-рецепторами приводит к активации транскрипции ряда эстроген-зависимых генов и в конечном итоге – к биологическому ответу в организме. В здоровом организме эффекты эстрогенов сбалансированы и являются положительными (регуляция функций репродуктивной системы, защита сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, здоровье костных тканей). В то же время пролиферативная активность эстрогенов в некоторых тканях-мишенях может являться патологической и приводить к неконтролируемой пролиферации. Например, рак молочной железы является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и второй по частоте причиной смерти в онкологии среди женщин во всем мире по данным за 2019 год [5]. Подавляющее большинство злокачественных опухолей молочной железы (65–75%) представлено гормонозависимыми новообразованиями, рост клеток которых зависит от эстрогенов [6], поэтому гормональная терапия занимает важное место среди методов лечения таких заболеваний. При этом следует отметить, что эффективность существующих лекарств для гормо-

нальной терапии ограничена множеством побочных эффектов, связанных с их неселективным действием, низкой биодоступностью и возникновением лекарственной устойчивости раковых клеток. Поэтому поиск новых лекарственных препаратов для гормональной терапии не теряет своей актуальности. Кроме того, существует большая потребность в эстрогенных препаратах, которые избирательно сохраняют полезные эффекты эстрогенов для облегчения симптомов менопаузы при одновременном снижении их нежелательных побочных эффектов.

Стероидные структуры в основе лекарств для гормональной терапии привлекают большое внимание благодаря близкому родству с природными биорегуляторами, способности взаимодействовать с различными биологическими мишенями и воздействовать на различные клеточные сигнальные пути, широкому спектру активности, специфической способности проникать через клеточные мембраны и т.п. В то же время большие возможности функционализации стероидов позволяют более точно и направленно регулировать их биологические эффекты. По этой причине разработка новых эффективных стероидных соединений как с антиэстрогенной, так и эстрогенной селективностью, путем направленной модификации стероидного ядра является важным направлением медицинской химии. Такие модификации, даже вносящие минимальные изменения в молекулы стероида, могут существенно увеличивать присущие исходной молекуле биологические свойства в одних случаях, или подавлять их в других случаях. Более того, учитывая множественность путей воздействия и разнообразие биологических мишеней, возможность функционализации стероидов позволяет «настраивать» профили биологической активности новых соединений на их основе.

Главный и наиболее исследованный элемент сигнального пути эстрогенов – рецептор эстрогенов  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) [7–12]. Поскольку именно с этим рецептором связывают инициацию и прогрессирование гормонозависимого рака молочной железы, существует необходимость в перспективных стратегиях разработки и синтеза новых терапевтических лигандов – антиэстрогенов, которые избирательно связываются с рецептором и, в конечном итоге, ингибируют эстрогензависимую пролиферативную активность.

Кроме него, важными молекулярными мишенями являются ряд стероидпреобразующих ферментов, участвующих в синтезе и накоплении активных эндогенных эстрогенов, – ароматаза (CYP19a1) [13, 14], 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа (17 $\beta$ -HSD1) [15–19] и стероидная сульфатаза (STS) [20–23]. Поиск их ингибиторов также является одним из активно развиваемых в настоящее время направлений химии стероидов.

За последние годы опубликовано большое количество обзорных работ, посвященных подробной оценке биологических функций *in vitro* и *in vivo* эстрогенов и антиэстрогенов – как эстреновых (производных эстрадиола – 3,17 $\beta$ -дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триена), так и нестероидных соединений [24–38]. Не



обделены вниманием и соединения, ингибирующие биосинтез активных эстрогенов [18, 19, 39–47]. В то же время обзорные работы по методам синтеза стероидов ряда эстратриена в литературе вообще не представлены.

Цель настоящей монографии – дать представление о современных методах модификации стероидов, в своей основе содержащих углеродный скелет эстрадиола – эстра-1,3,5(10)-триен, за последние 20 лет, а также привести наиболее яркие, с точки зрения биологической активности, примеры конечных результатов такой модификации.

Для описываемых стероидных соединений используются принятые в номенклатуре стероидов обобщающие термины «эстран» и «эстратриен». Термин же «эстроген» является названием класса стероидных половых гормонов, и в более широком, «биологическом», смысле под термином «эстрогены» или «антиэстрогены» подразумеваются как стероидные, так и нестероидные структуры, обладающие характерными биологическими свойствами.

В настоящей монографии используются термины эстраны /замещенные эстраны /модифицированные эстраны (эстратриены), и лишь в последней главе, кратко представляющей основные биологически активные эстрановые структуры, появятся термины: эстрогены, антиэстрогены, селективные модуляторы эстрогенного рецептора (SERM) и селективные супрессоры (дегрейдеры) эстрогенного рецептора (SERD).

## 2. Современные методы модификации стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триена

### а. Кольцо А

Поскольку основными и наиболее доступными для модификации исходными эстратриенами являются эстрадиол или эстрон, то абсолютное большинство превращений в кольцо А таких стероидов представляют собой реакции, типичные для фенолов. Соответственно, основными методами модификации кольца А таких эстратриенов, описанными в литературе за последние 20 лет, являются:

- 1) галогенирование – как правило, бромирование, с последующим замещением галогена, включающим промежуточное получение литийорганических производных, либо посредством реакций кросс-сочетания; иодирование в окислительных системах;
- 2) нитрование с последующим восстановлением и реакциями полученной аминогруппы, в т.ч. с целью получения diaзосоединений в синтезе фторидов;
- 3) металлизирование (литирование или вариант с использованием этилмагнийбромида), с последующим замещением металла на функциональную группу;
- 4) ацилирование, в т.ч. формилирование, и дальнейшие реакции по введенной ацильной группе – конденсации, восстановление, окисление и т.п.;
- 5) прочие методы введения заместителей в положения 2 и 4 эстратриенов, включающие алкилирование по Фриделю-Крафтсу, аминотетилирование, пропаргилирование и арилирование в присутствии металлокомплексных катализаторов;
- 6) модификация и каталитическое замещение 3-гидроксигруппы в производных 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триена.

Для полноты картины в данной главе также приводятся ссылки на редкие и исторические примеры модификации положений 1 и 10, а также на современные модификации восстановления по Берчу – важного синтетического метода химии стероидов.

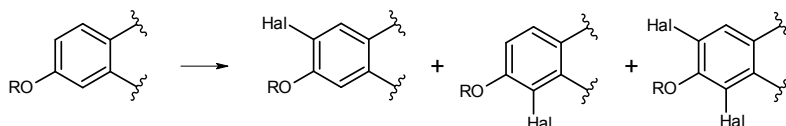
### а.1. Галогенирование

Галогенированные эстратриены – важные промежуточные соединения для получения многих биологически активных производных. Наиболее распространенным вариантом введения галогена в ароматическое кольцо А эстрановых

стероидов является бромирование, осуществляемое как элементарным бромом, так и различными бромирующими агентами, такими как N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин. Чаще всего эти реакции отличаются относительно невысокой региоселективностью и приводят к смесям 2- и 4-бром-производных. Избыток бромирующего агента обычно приводит к 2,4-дибром-производным. В качестве субстратов используются эстрадиол или эстрон, либо их 3-О-эфиры. Для удобства основные сведения о способах бромирования производных эстратриенов сведены в таблицу а.1.1.

Таблица а.1.1

**Бромирование ароматического кольца А  
в производных эстрадиола и эстрона**



Субстрат	Условия бромирования	Продукт	Ссылка
Эстрон	NBS, CCl <sub>4</sub> , кипяч., 4 ч	4-Br (72%)	[48]
	NBS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 1 ч	2-Br (57%)	
	DDH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 1 ч	2,4-Br (93%)	
Эстрон, Эстрадиол	NBS, CHCl <sub>3</sub> , 25°C, 5 мин	Смесь 2- и 4-Br (45% и 48%)	[49]
		Смесь 2- и 4-Br (23% и 34%)	[50]
Эстрадиол	Br <sub>2</sub> , AcOH/ТГФ, 0°C -> 25°C, 1.5 ч	2-Br (75%), 4-Br (10%)	[51]
3-Бензиловый эфир эстрадиола	Br <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 0.5 ч	2-Br (84%)	[52]
Эстрадиол (эстрон)	NBS, EtOH (EtOH+ацетон), 25°C	4-Br 55% (43%)	[53]
Эстрадиол	2,4,4,6-тетрабром- циклогекса-2,5-диенон в смеси CHCl <sub>3</sub> /ТГФ	2-Br (40%), 4-Br (10%)	[54]
Эстрон	NBA, EtOH	4-Br (77%)	[55]
3,17-Дибензиловый эфир эстрадиола	Br <sub>2</sub> , AcOH/ТГФ, -10°C -> 25°C, 3.5 ч	2-Br (60%)	[56]

Довольно емкое исследование галогенирования кольца А производных 13-эпиэстрона, а также самого эстрона, хлор-, бром- и йодсодержащими агентами представлено в работах [57, 58] (таблица а.1.2).

**Галогенирование ароматического кольца А  
в 13α-эстроне и его эфирах [57]**

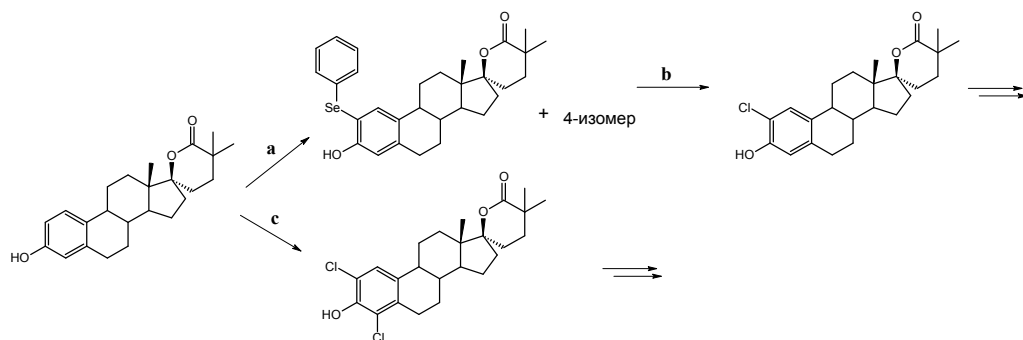
Субстрат	Условия галогенирования	Продукт (содержание в смеси)
13α-Эстрон	NBS, ТГФ, 25°C, 3 ч	4-Br (47%), 2,4-Br (47%)
	NBS, ДМСО, 25°C, 3 ч	2-Br (24%), 4-Br (35%), 2,4-Br (38%)
	NIS, TFA, 25°C, 2 ч	2-I (43%), 4-I (45%)
	NIS (2 экв.), TFA, 25°C, 2 ч	2-I (10%), 4-I (38%), 2,4-I (47%)
13α-Эстрон, метиловый эфир	NBS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 2 ч	2-Br (23%), 4-Br (70%)
	NIS, TFA, 25°C, 2 ч	2-I (47%), 4-I (41%)
13α-Эстрон, бензиловый эфир	NBS, ТГФ, 25°C, 3 ч	2-Br (91%)
	DDH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C, 2 ч	2-Br (31%), 4-Br (61%)

Кроме указанных в этих работах способов йодирования производных эстрадиола и эстрона имеются сведения об окислительном йодировании эстрадиола системой NaClO<sub>2</sub>/NaI/HCl [59]. Примечательно, что при недостатке йодирующего агента получается смесь 2-иодэстрадиола и непрореагировавшего эстрадиола, тогда как увеличение количества йодирующего агента при сокращении времени реакции приводит к образованию смеси 2,4-дииодпроизводного и 4-моноиодпроизводного.

Авторы [60] предложили йодирование эстрадиола N-йодсукцинимидом, катализируемое трифлатом индия, при этом 2-моноиодэстрадиол получен с выходом 80%.

В патенте [61] описывается синтез 2-иодэстрадиола с выходом 77% с использованием системы иод-трифторацетат серебра в дихлорметане при -30°C. 4-Иодпроизводное с выходом 10% отделяется при хроматографической очистке продуктов реакции.

Кроме вышеуказанных источников, получение хлорпроизводных в обозреваемый период ограничивается патентом [61], где описывается синтез 2-хлор- и 2,4-дихлор-1,3,5(10)-эстратриенов, содержащих фрагмент 17-спиролактона. Причем для получения моноклорпроизводного, используется методика с промежуточным введением фенилселенильной группы в положение 2 эстрадиола, а для введения двух атомов хлора – стандартный прямой метод, использующий в качестве хлорирующего агента N-хлорсукцинимид (схема а.1.1).



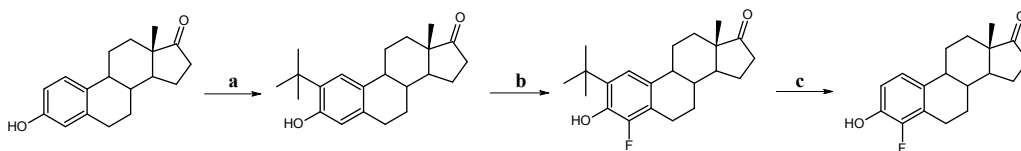
#### Схема а.1.1. Синтез хлорпроизводных эстратриенов [61]

Реагенты и условия: а) PhSeCl, CHCl<sub>3</sub>, 0°C 1 ч, хроматография, 61% (2-изомер) и 15% (4-изомер);  
 б) NCS, CHCl<sub>3</sub>, 0°C, 30 мин, 39%; в) NCS, CHCl<sub>3</sub>, 25°C, 1.5 ч, 62%

Селективный синтез 4-бромпроизводных эстрадиола обычно проводится через эффективную стадию введения защитной трет-бутильной группы в положение 2, которая после галогенирования удаляется под действием хлорида алюминия [62, 63].

Как правило, иод- и бром-производные эстра-1,3,5(10)-триенов являются промежуточными продуктами для дальнейших превращений, например, в реакции Сузуки для получения 2- или 4-арилзамещенных стероидов [64].

Фторированные производные эстрогенов представляют самостоятельный интерес как биологически активные соединения, но их получение, как правило, сопряжено с низкими выходами, использованием жестких условий реакции или агрессивных реагентов. В работе [63] описывается получение 4-фторэстрона с использованием фторирующего агента – N-фторпиридинийтрифлата (NFPT) – по представленной ниже схеме а.1.2 с общим выходом 16%:



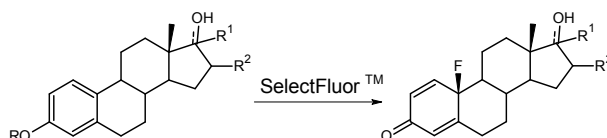
#### Схема а.1.2. Синтез фторпроизводных [63]

Реагенты и условия: а) *t*-BuOH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 12 ч (96%); б) NFPT, трихлорэтилен, 135°C, 14 ч;  
 в) AlCl<sub>3</sub>, MeNO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 ч (16%, в две стадии)

Авторы указывают, что предварительное введение трет-бутильной группы в положение 2 позволяет избежать образования смеси 2- и 4-фторпроизводных, но общий выход по итогу трех стадий – введения защитной группы, фторирования и снятия защитной группы – составляет менее 16%.



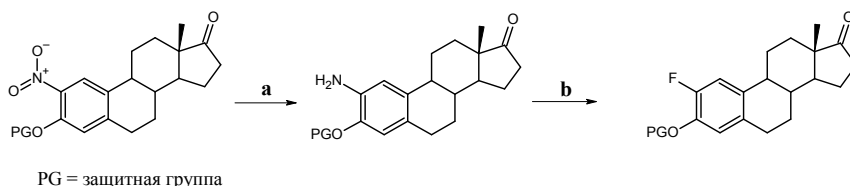
Полученные ранее данные об использовании других фторирующих агентов – 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дизанонабицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторбората) (Selectfluor<sup>®</sup>) или его 4-гидрокси-аналога (Accufluor<sup>®</sup>), – свидетельствуют о преобладающем введении фтора в 10-е положение стероида с нарушением ароматичности кольца А [65, 66, 67]. Высокий окислительный потенциал фторирующих агентов объясняет высокие выходы 10-F-продуктов (в пределах 60–90%), при том, что 2- и 4-фторзамещенные эстратриены образуются с очень небольшими выходами.



**Схема а.1.3.** Реакция производных эстрадиола и реагента SelectFluor<sup>™</sup> [65–67]

Примечательно, что добавление Selectfluor<sup>™</sup> в реакцию стероида с N-хлорсукцинимидом также приводит к образованию значительных количеств 10-хлорпроизводного, наряду с типичными для реакции хлорирования 2- и 4-хлор-стероидами [67].

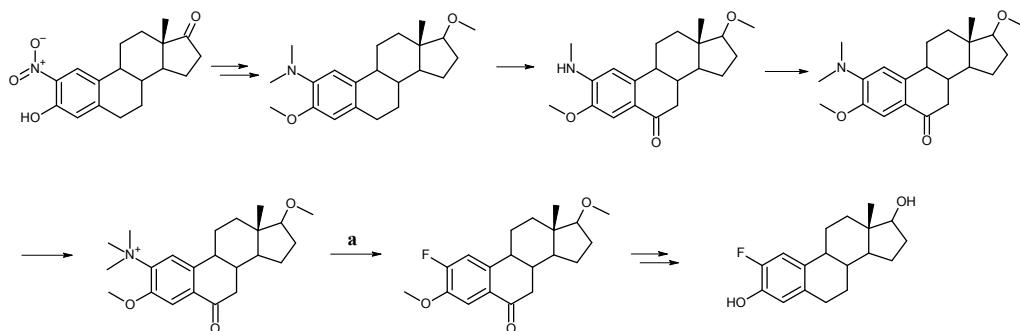
Общим методом получения фторзамещенных фенолов остается реакция диазосоединений с фторидами (реакция Шимана) [61], однако это требует получения целого ряда предшественников, как показано на схеме а.1.4, и в итоге не дает высоких выходов целевого продукта.



**Схема а.1.4.** Синтез 2-фторэстрона [61]

Реагенты и условия: а)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ,  $\text{NaOH}$ , ацетон,  $\text{H}_2\text{O}$ , кипячение, 2 ч, 49%;  
б)  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ,  $t\text{-BuONO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$  (10 мин),  $0^\circ\text{C}$  (1.5 ч), 14%.

Для получения 2-<sup>18</sup>F-эстрадиола авторы [68] использовали сложную схему, в которой ключевой реакцией является нуклеофильное замещение в специально активированном ароматическом цикле. При этом авторы исходили из 2-нитроэстрона (схема а.1.5). Источником фторид-иона являлся тетрабутиламмонийфторид, проведение реакции в ДМСО при  $150^\circ\text{C}$  в течение 45 минут давало выходы 20–50%.

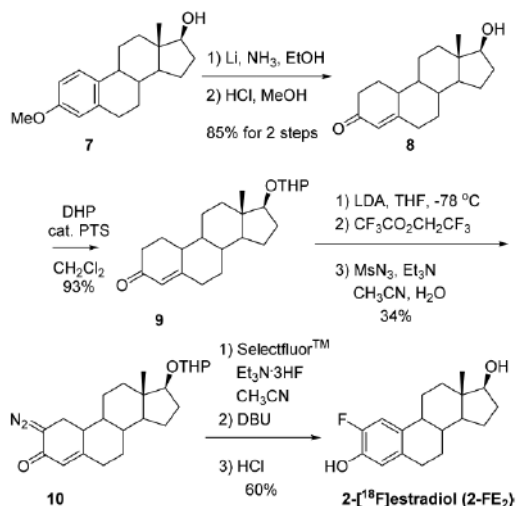


### Схема а.1.5. Синтез 2-<sup>18</sup>F-эстрадиола [68]

Реагенты и условия: а) [<sup>18</sup>F]TBAF, ДМСО, 150°C, 45 мин, 20–50%.

Сложность синтеза и низкие конечные выходы сподвигли авторов искать улучшенные способы введения фтора в молекулу эстрадиола. Так был реализован четырехстадийный метод получения 2-<sup>18</sup>F-эстрадиола [69], схема которого представлена ниже (схема а.1.6).

Таким образом, синтез 2 и 4-фторзамещенных эстрогенов остается весьма сложной задачей.



### Схема а.1.6. Альтернативный синтез 2-<sup>18</sup>F-эстрадиола [69]

Возможным подспорьем в получении 2-фторэстратриенов является разработка новых условий и сред для проведения фторирования. Так описано фторирование электронодонорных индолов и аренов, в том числе метилового эфира эстрона (с выходом 55%), N-фторбензолсульфониимидом в смеси водного раствора ПАВ и тетрагидрофурана [70].

## а.2. Нитрование

Нитрование в настоящее время гораздо менее распространенный способ модификации стероидного ядра производных эстрона по сравнению с галогенированием. Тем не менее, как было показано выше, этот способ используется для синтеза фторзамещенных эстратриенов, а так же получения ряда аминопроизводных и азидов.

В работах [71, 72] описано получение 2-нитроэстра-1,3,5(10)-триен-3-ола обработкой 17-дезоксистерона смесью азотной и уксусной кислот при комнатной температуре. После хроматографической очистки требуемое вещество было получено с выходом 60% и использовалось далее для получения 2-амино- и 2-азидопроизводных.

В работе [63] описано нитрование эстрона смесью азотной и уксусной кислот, 2-нитроэстрон и 4-нитроэстрон были выделены из реакционной смеси дробной кристаллизацией с выходами 20 и 23%, соответственно. В патенте [73] описывается аналогичный метод получения 2- и 4-нитроэстрадиолов с выходом 34 и 13%, соответственно.

Чаще всего нитросоединения далее восстанавливают до аминостероидов с целью дальнейшей модификации, как, например, в работе [74].

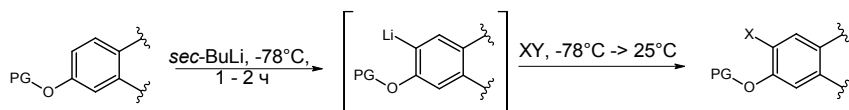
## а.3. Металлирование

Литирование является распространенным способом активации различных участков стероидного ядра, позволяющим вводить в стероид самые разнообразные заместители. Как правило, для литирования используются втор-бутиллитий и производные эстрадиола с защищенными функциональными группами. Типичная методика включает в себя смешение раствора бутиллития в гексане с раствором стероида в ТГФ при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ , выдерживание смеси при этой температуре в течение 1–2 часов, прибавление электрофильного агента и последующее повышение температуры до комнатной. Основные примеры использования *орто*-литирования производных эстрадиола приведены в таблице а.3.1.

*Втор*-бутиллитий – не исключительный реагент для литирования производных эстрадиола, описан синтез производного 2-формилэстрадиола с выходом 81% из *бис*-бензильового эфира эстрадиола, *н*-бутиллития и ДМФА [51].

Также описано использование методики LIDAKOR (лития диизопропиламид, либо смесь *н*-бутиллития и диизопропиламина, и *трет*-бутоксид калия) для *орто*-литирования при получении *бис*-3,17-тетрагидропиранильного эфира 2-гидроксиэстрадиола по стандартной методике с использованием триметоксибора и водной перекиси водорода с выходом 99% [81]. Однако, в свете широкого использования данной методики для активации положения 6 в стероидах с ароматическим кольцом А (см. раздел «Кольцо В»), эти результаты требуют дополнительного подтверждения.

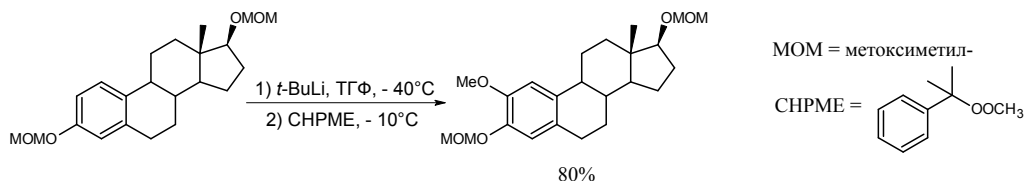
**Использование *втор*-бутиллития для введения заместителей в положение 2 защищенных 3-гидроксиэстратриенов**



Субстрат	Реагенты	Продукт	Выход, ссылка
	1) B(OMe) <sub>3</sub> , 2) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (aq.)		70%* [75]
	1) B(OMe) <sub>3</sub> , 2) NaBO <sub>3</sub>		95% [75]
	I <sub>2</sub>		65% [76] 84% [77]
	1-циано-бензотриазол ДМФА		85% [75] 78% [78]
	ДМФА		33% [78] 87% [79]
	ДМФА		70–90% [72]
	ДМФА		86% [80]
	RSSR (R=Me, Et)		91% (Me), 97% (Et) [80]
	EtI		84% [80]
	1) CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br, 2) HCl (aq.)		48% [80]
	1) CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I, 2) HCl (aq.)		38% [80]
	ДМФА		81% [77]

\* Одновременно с перегруппировкой Виттига.

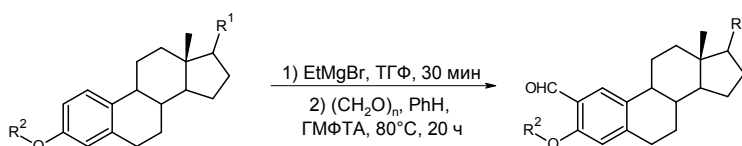
Предложена интересная методика прямого введения метокси-группы в молекулу защищенного стероида с использованием метилового эфира перекиси кумола [82]:



**Схема а.3.1.** Прямое метоксилирование защищенного эстрадиола [82]

Примечательно, что в приведенных выше примерах либо не упоминается о продуктах модификации 4-го положения стероидного скелета, либо упоминается их малое содержание в реакционной смеси. В тоже время отдельно проведенное исследование прямого литирования производных анизол указывает на образование кинетической смеси *орто*-литированных продуктов, причем изомеризация термодинамически нестабильного изомера в стабильный (т.е. изомеризация аналога 4-литийзамещенного стероида в 2-замещенный) происходит в достаточно жестких условиях – несколько часов при температуре 60°C [83].

М. Танабе с сотрудниками предложен «не-литиевый» протокол получения различных 17-замещенных производных 2-формилэстрадиола с использованием избытка этилмагнийбромида [73, 84, 85] (схема а.3.2), подтвержденный индийскими исследователями [86]. Сообщается о получении 2-формилпроизводных с выходами от 70% до 94%.



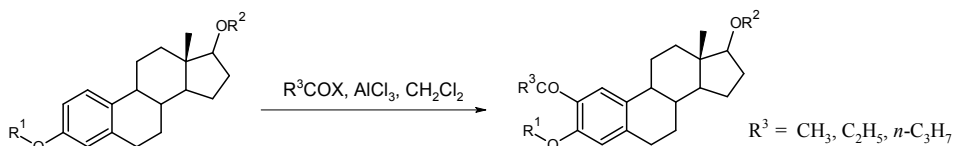
**Схема а.3.2.** Схема «не литиевого» протокола формилирования производных эстрадиола

#### а.4. Ацилирование

Ацилирование, как прямое, так и в результате перегруппировки Фриса, остается простым и эффективным способом модификации положения 2 в производных эстрадиола. Описаны эффективные варианты классического ацилирования по Фриделю-Крафтсу как самого эстрадиола [75], так и его 3-О-метилового эфира [87], с высоким выходом, приводящие к продуктам ацилирования (76–85%). Авторы [75] также пытались проацилировать диметилловый эфир эстра-



диола смешанным ангидридом пропионовой и трифторуксусной кислот, получаемым *in situ*, однако соответствующее 2-ацильное производное было получено с выходом 36%.

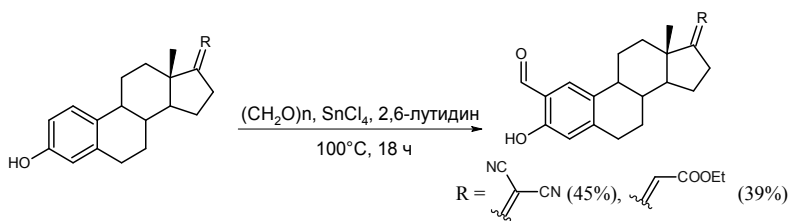


**Схема а.4.1.** Ацилирование производных эстрадиола по Фриделю-Крафтсу [75, 87]

Авторы [88] отмечают удобство использования хлорида циркония  $\text{ZrCl}_4$  в качестве катализатора перегруппировки Фриса бис-3,17-ацетильных производных эстрадиола. Выходы 2-ацетилэстрадиола после гидролиза промежуточных продуктов составили 70 – 84%.

Для получения 2-формилированных производных эстрадиола с хорошим выходом (60–72%) используется формилирование по Вильсмейеру [89, 90].

Кроме вышеописанных, в литературе упоминается еще несколько способов формилирования. Так, в патенте [84] описывается целый ряд способов синтеза 2-формилпроизводных эстрадиола, в частности, использование в качестве формилирующей системы смеси параформа, тетрахлорида олова и 2,6-лутидина дает формилпроизводные с умеренными выходами 39 и 45% (схема а.4.2)



**Схема а.4.2.** Формилирование производных эстрона параформальдегидом в присутствии хлорида олова (IV) и 2,6-лутидина [84]

Похожая схема реализована авторами [91,92], которые для формилирования эстрадиола используют смесь параформальдегида, безводного хлорида магния и триэтиламина при кипячении в ТГФ. Тем не менее, стоит отметить, что если в [91] утверждается о выходе 81% 2-формилэстрадиола после хроматографической очистки, то в статье [92] сообщается о получении смеси 2- и 4-формилпроизводных, причем выход 2-формилэстрадиола составлял 60%.

Для получения 4-формилпроизводных методика, использующая хлорид магния и триэтиламин, применяется после предварительной защиты 2-го положения стероида трет-бутильной группой [55].

### а.5. Прочие методы модификации положений 2 и 4 эстратриенов

Для алкилирования ароматического кольца А используются варианты реакции Фриделя-Крафтса, в частности, катализируемая  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  реакция алкилирования эстрона *трет*-бутанолом [63, 87] или 1-адамантоном [93]. Для некоторых целей пригодно алкилирование стиролами в фосфорной кислоте [94]. Для введения более сложных заместителей предложены варианты восстановительно-го алкилирования, катализируемого трифлатом меди (II) [95, 96, 97].

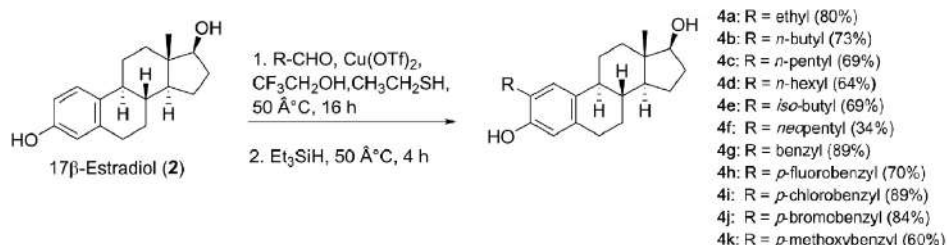


Схема а.5.1. Восстановительное алкилирование эстрадиола [95]

Механизм реакции предполагает образование тиониевой соли, являющейся электрофилом, взаимодействующим с ароматическим кольцом, с последующим отщеплением серусодержащего остатка, либо его замещением на другую нуклеофильную группу.

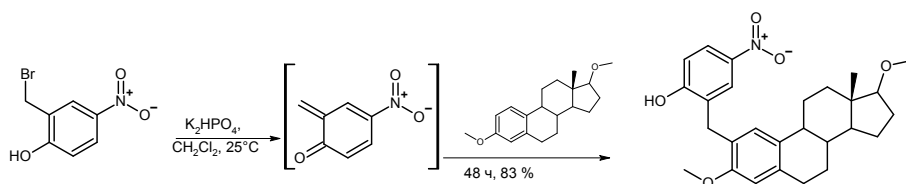


Схема а.5.2. Механизм восстановительного алкилирования аренов [96]

Кроме этого, описано аминотетраметилирование эстрона *N,N,N',N'*-тетраметил-диаминометаном в положение 2 с выходом 59% [87] и аминоалкилирование эстрадиола в присутствии длинноцепочечного амина и водного раствора формальдегида с выходом 13% [53] для получения стероидных конъюгатов. Предложен также способ введения *N*-алкил-*N*-арилзамещенного аминотетраметильного фрагмента

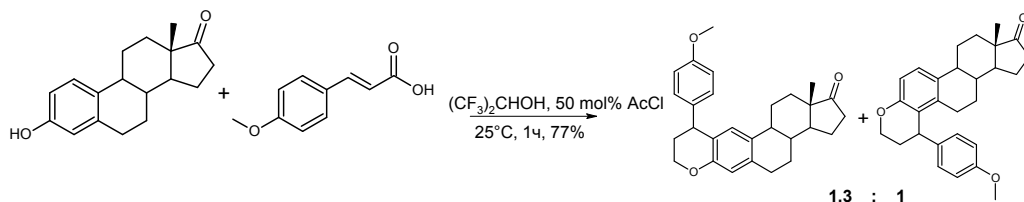
в орто-положение фенолов под действием медного катализатора и показана его применимость для модификации эстрона [98]. Китайские авторы предложили методику региоселективного введения цианогруппы в фенолы с использованием метилтиоцианата и смеси кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ): с общими выходами более 70% были получены 2-/4-циано-3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триены, причем соотношение изомеров составляло приблизительно 20:1 [99].

Модификации производных эстрадиола и эстрона, как природных биологически активных соединений, часто приводятся в числе прочих примеров тех или иных реакций, без привязки к исследованию биологической активности полученных соединений. Тем не менее, использование продемонстрированных в таких примерах особенностей взаимодействия различных веществ создает возможности разработки новых подходов к направленной модификации стероидов для получения биологически активных агентов, а стало быть, такие примеры достойны упоминания. Так, в описании реакции бензилирования донорных ариламинов и фенолов 2-бромметил-4-нитрофенолом авторы [100] предположили механизм последовательной деароматизации-ароматизации соответствующего 2-бромметилфенола, при котором образуется активный электрофильный 6-метиленциклогекса-2,6-диенон (схема а.5.3).



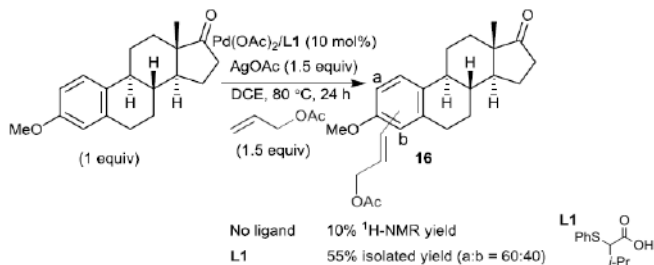
**Схема а.5.3.** Бензилирование диметилового эфира эстрадиола [100]

Другой пример – реакция фенолов с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кислотами в гексафторизопропанол с образованием дигидрокумаринов, катализируемая ацетилхлоридом [101]. Эта реакция формально является сопряженным ацилированием фенольного гидроксила и алкилированием по Фриделю-Крафтсу и протекает с высокими выходами, однако, в случае эстрона также дает смесь изомерных продуктов (схема а.5.4)



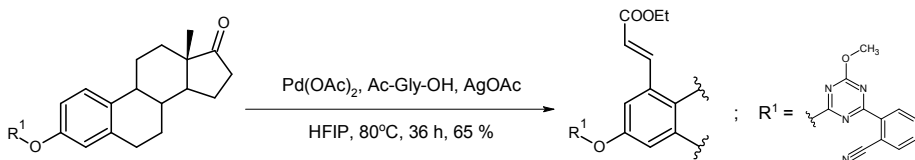
**Схема а.5.4.** Гидроарилрование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот фенолами на примере п-метоксикоричной кислоты и эстрона [101]

Аналогично, каталитическое олефинирование метилового эфира эстрона аллилацетатом и этилакрилатом, описанное в работах [102] и [103, 104], соответственно, способно дать интересные стероидные производные, содержащие алкенильный фрагмент, но ожидаемо лишено региоселективности (схема а.5.5).



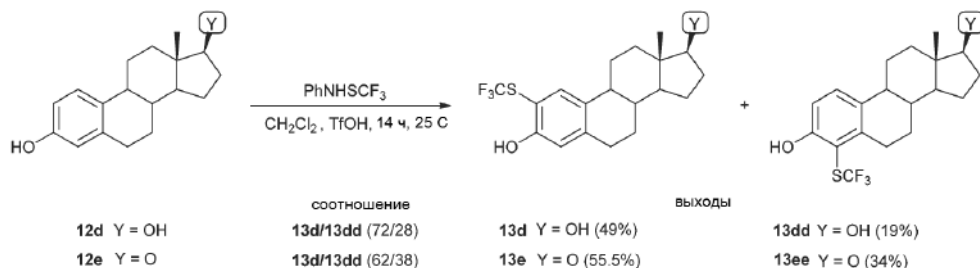
**Схема а.5.5.** Каталитическое олефинирование метилового эфира эстрона [102]

В тоже время замена ацетата палладия на ацетонилацетат палладия и проведение реакции в водной уксусной кислоте, по утверждению авторов [105], с высокими выходами позволяют вводить остаток этилакрилата в положение 2 эстрона, эстрадиола и этинилэстрадиола. Региоселективность каталитических реакций производных эстрона с акрилатом в значительной степени может зависеть от заместителей в 3-положении стероида, способных хелатировать атом/ион переходного металла-катализатора. Так, использование каталитической системы ацетат палладия – ацетат серебра – ацетилглицин в гексафторизопропанол на эстроне, его метиловом эфире, карбамате или 2-О-пиридиновом эфире должно было бы приводить к продуктам 2- и 4-замещения, тогда как более сложные «темплаты» позволили получить продукт 1-замещения [106] (схема а.5.6).



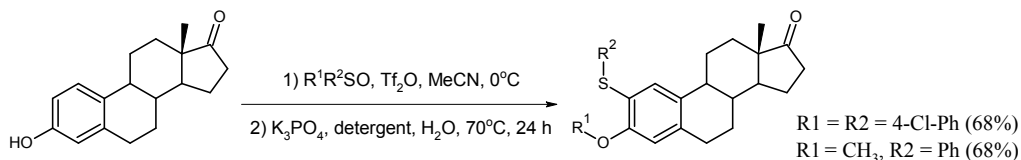
**Схема а.5.6.** Направленная каталитическая модификация 1-положения в производном эстрона [106]

Авторы [107] описали введение  $\text{CF}_3\text{S}$ -группы в фенольные соединения, в т.ч. эстрон и эстрадиол, и использовали полученные сульфиды как промежуточные соединения для дальнейших синтезов.



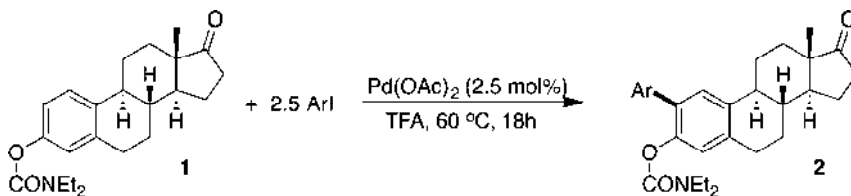
**Схема а.5.7.** Введение  $\text{CF}_3\text{S}$ -группы в эстрон и эстрадиол [107]

Другим вариантом введения сульфида в *орто*-положения фенола является использование диарил- и алкиларилсульфоксидов в качестве источника электрофильных арилсульфониевых солей, образующихся под действием ангидрида трифторметилсульфоновой кислоты [108], однако при этом происходит одновременное алкилирование или арилирование фенольной гидроксильной группы (схема а.5.8). Примечательно, что, вероятно из-за большого объема молекулы активного интермедиата, в реакции с эстроном образуется продукт 2-замещения.



**Схема а.5.8.** Дифункционализация эстрона в присутствии диарил- и алкиларилсульфоксидов и ангидрида трифторметилсульфоновой кислоты [108]

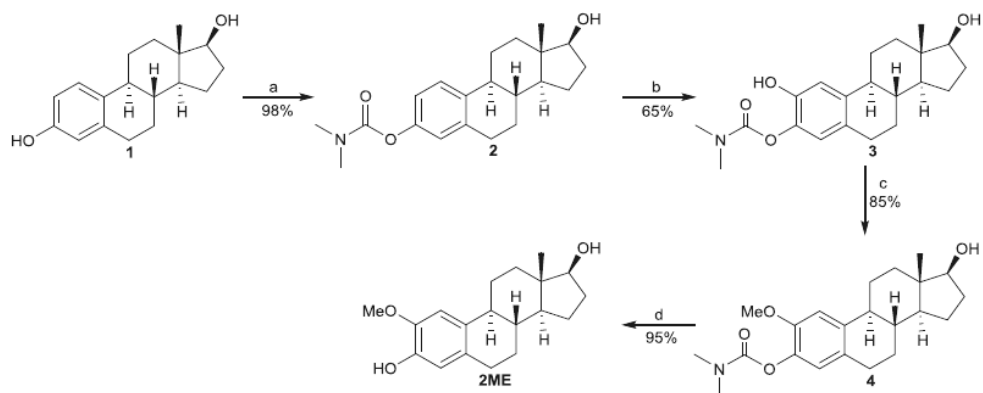
Интересным представляется способ палладий-катализируемого *орто*-арилирования 3-карабамоилированных производных эстрона с выходами от 31% до 84% в зависимости от заместителя в арилиодиде [109, 110] (схема а.5.9). Несколько менее практичным является пример иридий-катализируемого 2-аминирования диметилкарбамоилэстрона [111].



**Схема а.5.9.** Палладий-катализируемое *орто*-арилирование диметилкарбамоильного производного эстрона [109]



Введение карбамоильной группы в 3-положение стероида превращает его в лиганд, способный хелатировать ион переходного металла, и дальнейшие превращения, затрагивающие стероидное ядро, происходят в координационной сфере последнего. Это позволяет активировать соседние положения в ароматическом кольце стероида ( $C(sp^2)$ -H-активация) в том числе для гидроксирования. Такой подход позволил реализовать короткий способ синтеза 2-метоксиэстрадиола [112] (схема а.5.10).



**Схема а.5.10.** Синтез 2-метоксиэстрадиола включающий каталитическое 2-гидроксирование 3-О-(диметилкарбамоил)-эстрадиола [112]

Реагенты и условия: а)  $Me_2NCOCl$ ,  $K_2CO_3$ , MeCN,  $90^\circ C$ , 3 ч; б)  $[RuCl_2(p\text{-cumene})]_2$ ,  $PhI(OAc)_2$ , TFA/TFAA,  $90^\circ C$ , 24 ч; в)  $Me_2SO_4$ , NaOH, THF/ $H_2O$ ,  $25^\circ C$ , 30 мин; д)  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ , EtOH,  $100^\circ C$ , 8 ч

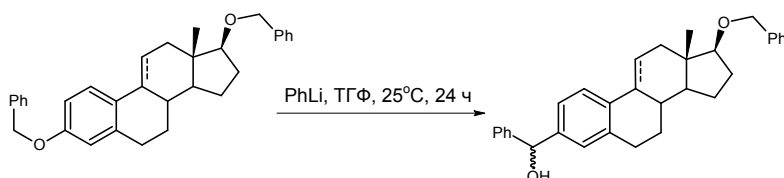
Вместо карбамоильной *орто*-направляющей группы в каталитических процессах оказывается полезным использование 2-пиридилового эфира соответствующего 3-гидроксиэстрадиена. Так, например, в работе [113] предложена модификация схемы а.5.10 получения 2-метоксиэстрадиола, включающая катализируемую иодидом меди реакцию 2-бромпиридина с эстрадиолом и варианты снятия направляющей группы для получения 2-метоксиэстрадиола.

Другим, не катализируемым комплексами переходных элементов, вариантом гидроксирования является реакция пероксоангидридов с метиловым эфиром эстрона в среде перфторированного третбуанола [114]. Этот способ не является региоселективным и приводит к образованию смеси 2- и 4-гидроксистероида в соотношении 2:1.

Описано также введение пропаргильной группы в ароматическое кольцо ряда производных эстрадиола с использованием пропаргилгексакарбонилдикоальта, при этом получены смеси 2- и 4-замещенных производных [115].

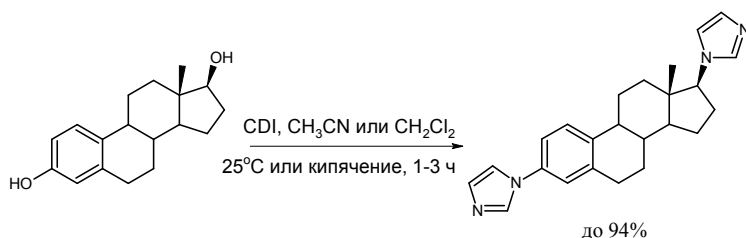
### а.6. Модификация положения 3 в производных 3-гидроксиэстратриенов, связанная с замещением гидроксильной группы

Основная часть сведений, изложенных в этом разделе, является результатом целенаправленных исследований каталитических методов модификации гидроксильной группы фенолов и относится к производным эстрона/эстрадиола, содержащим такую группу. Тем не менее, в раздел включены некоторые реакции, показывающие, что синтетический потенциал «классических» методов актуален и требует учета при планировании синтезов. Так, например, сообщается о перегруппировке Виттига бис-3,17-бензиловых эфиров эстрадиола и эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраена под действием фениллития, с умеренными выходами приводящей к  $\alpha$ -гидроксibenзильным производным [116].



**Схема а.6.1.** Перегруппировка Виттига бензильного эфира эстрадиола и эстратетраена [116]

Кроме того, отмечалась необычная реакция N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) с фенолами, в т.ч. с эстроном и эстрадиолом, с высоким выходом, приводящая к замещению гидроксильных групп на остаток имидазола [117].



**Схема а.6.2.** Замещение гидроксильных групп в эстрадиоле под действием N,N'-карбонилдиимидазола [117]

Важным достижением явилась разработка метода замещения гидроксигруппы фенолов на фтор. Несмотря на сложность, с ее помощью был осуществлен синтез энантиата 3-фтор-17-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триена с выходом 92% [118].

Развитие методов металлокомплексного катализа расширило возможности модификации положения 3 в эстрах, позволяя замещать фенольную гидроксильную группу на иные фрагменты и получать соединения с новыми интерес-

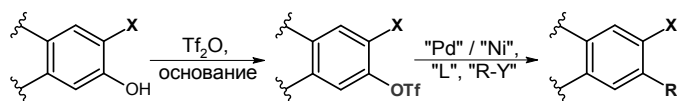
ными биологическими свойствами [61, 119–123]. Обычным подходом является синтез 3-трифторметансульфоновых эфиров 3-гидроксиэстратриенов, которые затем вводятся в реакции кросс-сочетания с различными субстратами (таблица а.6.1); сам этот процесс не является специфическим для стероидных соединений, и подробно здесь не рассматривается.

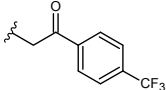
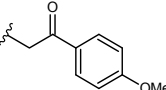
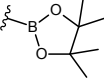


Из потенциально значимых превращений стероидов следует упомянуть получение 3-фторидов реакцией 3-трибутилстанильных производных эстратриенов с реактивом SelectFluor™ с выходом до 81% [140], а также из 3-аминопроизводных с выходом до 20% [120] и многостадийными процедурами из 3-трифлатов с использованием металлокомплексных катализаторов с выходами 59% [141] и 33% [142], соответственно.

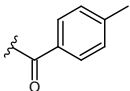
Таблица а.6.1

### Кросс-сочетание 3-трифторметансульфоновых эфиров эстратриенов



R	X	Выход, ссылка	R	X	Выход, ссылка
-H	H	65% [61]	-NMe <sub>2</sub>	H	88% [132]
-COOH	H	68% [61] 60% [125]		H	62% [133]
	OMe, OEt, CC-CH <sub>3</sub>	до 30% [120]			
-COOCH <sub>2</sub> Ph	H	70% [61]		H	73% [133]
-COOMe	H	98% [126] 32% [127]			
-CH=CH <sub>2</sub>	OMe, OEt, CC-CH <sub>3</sub>	30–60% [120,128,129]	-CH <sub>2</sub> COO-t-Bu	H	93% [136]
	OMe H	33% [125] 72% [119]	-CH=CHCO <sub>2</sub> Me	H	48% [137]
-CONH <sub>2</sub>	OMe, OEt  CC-CH <sub>3</sub>	30–75% [120,128,129] 95% [130]		H	65% [122,123] 81% [124]
-CONR'R''	OMe	60–80% [125]			

Продолжение таблицы а.6.1

R	X	Выход, ссылка	R	X	Выход, ссылка
-NH <sub>2</sub>	OMe, OEt CC-CH <sub>3</sub> OMe	30–45% [120,128,129] 74% [125]		H	97% [138]
-N=C(Ph) <sub>2</sub>	4-Br	70% [131]		-CO-CF <sub>2</sub>	70% [135]
-CN	OMe H 4-NO <sub>2</sub>	70% [125] 67–84% [131]	-SnBu <sub>3</sub>	H	70% [140]
			-CC-SiMe <sub>3</sub>	H	94% [134]
-CC-CH <sub>3</sub>	4-Cl	77% [131]	-CHO	H	73% [139]

**Примечание:** Pd, Ni – металлы-катализаторы в виде солей или комплексных соединений, L – специфический лиганд для образования активного каталитического комплекса, R–Y – условное обозначение реагента или группы реагентов, формирующих в итоге заместитель R, указанный в таблице.

Бороновые кислоты и их эфиры являются важными предшественниками широкого спектра продуктов кросс-сочетания, в том числе содержащих стероидные фрагменты, однако рассмотрение этих процессов выходит далеко за рамки данной работы. Исключительно для примера можно привести синтез 3-иодэстра-1,3,5(10)-триен-17-она из трифлата эстрона через этап синтеза бороновой кислоты [143<sup>(S.I.)</sup>]. Необходимо также отметить, что развиваются и другие методы превращения фенолов в эфиры бороновых кислот – без использования дорогих катализаторов на основе переходных металлов. Так 3-фосфаты кетала эстрона / 17-силилового эфира эстрадиола в основной среде в присутствии 10Н-фенотиазина реагируют с бис(дипиколато)дибораном (B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>) при облучении светом с длиной волны 400 нм и с выходами до 70% дают соответствующие борированные стероиды [144]. Другим способом получения борированных эстратриенов предлагается реакция карбаматов с B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> в присутствии трифлата железа (III) [145].

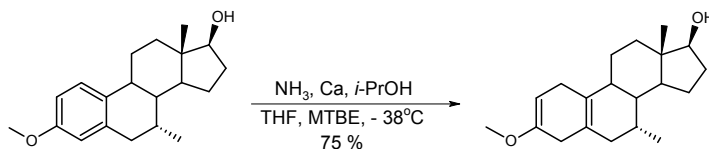
Довольно интересным представляется использование стероидных эфиров циануровой кислоты, получаемых из 2,4,6-трихлортриазина и 3-гидроксистероида, вместо трифлатов. Например, в присутствии комплексных никелевых катализаторов реакцией с изотиоцианатами они дают 3-карбоксамиды [146],

а реакцией с цианидом цинка – соответствующий 3-цианоэстратриен [147], с хорошими выходами. В тоже время синтез карбоксамидов из трифлатов, как правило, проводят с использованием палладиевых катализаторов, амина и газовой окиси углерода [120, 125, 128, 129].

Неожиданная методика превращения 3-гидроксиэстрастриенового стероида в 3-карбальдегид при длительном кипячении в диметилсульфоксиде описана в работах [148, 149].

### а.7. Восстановление по Бёрчу

Восстановление по Бёрчу – одна из фундаментальных реакций в химии стероидов, позволяющая превратить относительно доступные эстра-1,3,5(10)-триены в уникальные производные 19-норстероидов, многие из которых вошли в медицинскую практику. Рассмотрению этой реакции в химии стероидов посвящен обзор [150]. В целом, это довольно консервативная методика, ее основу составляет восстановление ароматического ядра литием в жидком аммиаке в присутствии *трет*-бутилового (либо изопропилового или этилового) спирта и добавок нейтральных растворителей – тетрагидрофурана или диоксана. В качестве примера модификации классической методики можно упомянуть использование кальция вместо лития при восстановлении метилового эфира 7 $\alpha$ -метилэстрадиола в патентованном способе синтеза тиболона [151] (схема а.7.1).



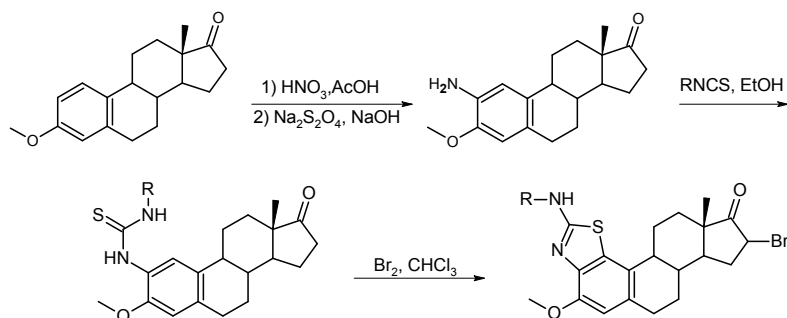
**Схема а.7.1.** Восстановление метилового эфира 7 $\alpha$ -метилэстрадиола по модифицированной методике Бёрча [151]

Из принципиально отличающихся методик следует упомянуть методику «безаммиачного» способа восстановления ароматических соединений под действием дисперсии натрия в смеси изопропилового спирта и тетрагидрофурана в присутствии криптана – 15-краун-5, позволившую получить соответствующий 3,17-диметоксиэстра-2,5(10)-диен из диметилового эфира эстрадиола с выходом 87% [152]. Другая работа посвящена рассмотрению предлагаемого авторами электрохимического метода восстановления аренов в присутствии диметилмочевины, бромида лития и трис(пирролидино)фосфиноксида в ТГФ [153] и его сравнению с классическими методиками. Показано, что электрохимическое восстановление метилового эфира эстрона с выходом 65% приводит к 3-метокси-17-гидроксиэстра-2,5(10)-диену, что в целом хуже результатов классических методик, но авторы подчеркивают практичность, безопасность, масштабируемость и хемоселективность разработанного ими процесса.

### а.8. 1-Замещенные производные эстра-1,3,5(10)-триена

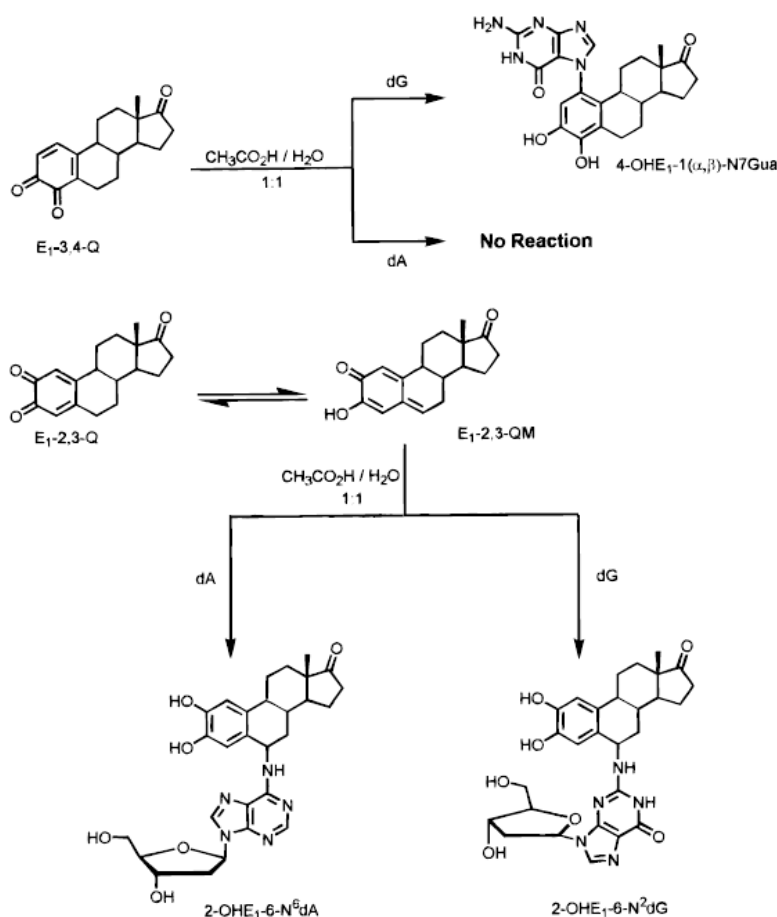
В 1958 году Голд и Швенк обнаружили, что образующийся при окислении эстрона тетраацетатом свинца 10 $\xi$ -ацетокси-1,4-эстрадиен-3,17-дион (ацетат стероидного п-хинола) под действием смеси серной кислоты и уксусного ангидрида превращается в 1,3-диацетоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он, последовательным гидролизом которого были получены, соответственно, 1-ацетокси- и 1-гидроксиэстрон [154]. Трудности выделения продуктов и низкий суммарный выход не позволили этому способу стать препаративным методом получения 1,3-дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов, хотя он и был использован позднее для получения потенциально биологически активных стероидов [155]. Важным поводом для поиска путей модификации 1-положения послужили исследования рецептора эстрогенов. Было показано, что введение галогенов (хлор, бром) в 2- и 4- положения эстрадиола сильно ухудшают связывание такого стероида с рецептором, а это негативно сказывается на эффективности радиоизотопных методов его исследования. Вследствие этого к 1984 г был разработан многостадийный метод получения 1-хлор- и 1-бромэстрадиолов из эстрона, включающий нитрование и метилирование эстрона, восстановление нитрогруппы до аминогруппы, бромирование, дезаминирование и расщепление метилового эфира [156, 157].

Вовлечение 1-положения в построение новых структур можно произвести, построив поблизости реакционноспособный фрагмент, который провзаимодействует с атомом углерода в 1-положении. Например, в работе [158] описано построение аминотиазольного 1,2-фрагмента на основе 2-аминоэстрона (схема а.8.1), а в работе [159] замыкание этиленового «мостика» дибутилового эфира 11 $\beta$ -(2-гидроксиэтил)эстрона из 11 $\beta$ -положения в положение 1 под действием тозилфторида/тетраметиламмонийфторида или DAST.



**Схема а.8.1.** Сборка гетероциклического фрагмента в 1,2-положениях метилового эфира эстрона [158]

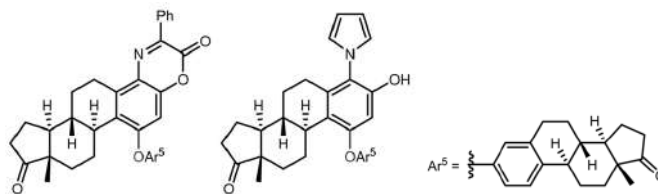
Окисление эстрона приводит к 2,3- и 3,4-бензохинонам, которые являются электрофильными частицами и способны реагировать с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот [160], причем реакция 3,4-хинонов приводит к продуктам 1-замещения, а 2,3-хиноны способствуют активации 6-положения (схема а.8.2).



**Схема а.8.2.** Реакции стероидных хинонов с нуклеиновыми основаниями [160]

Хиноновый мотив вдохновил авторов работы [161] на разработку каталитического метода аэробной функционализации фенолов, в том числе эстрона, но полученный в целом хороший результат не позволяет пока говорить о большой универсальности методики для модификации стероидных соединений, поскольку ограничивается образованием димеров эстрона с небольшим варьируемым гетероциклическим фрагментом (рис. а.8.1). Широкого практического применения описанные здесь реакции не получили.

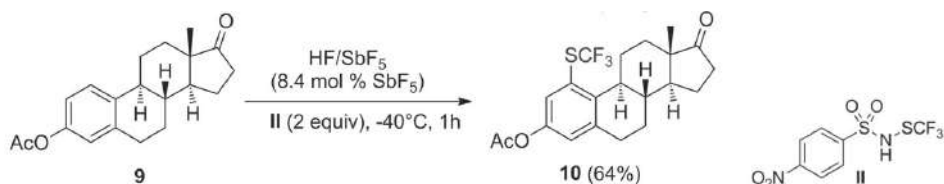




**Рис. а.8.1.** Продукты каталитической аэробной функционализации эстрона [161]

Известно, что 3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триены могут образовывать комплексы с карбонилем хрома типа  $(\eta^6\text{-арен})\text{Cr}(\text{CO})_3$ . Для такого комплекса 3-метоксиэстра-1,3,5(10)триен-17β-ола была обнаружена реакция с литий-1,3-дитианом, приводящая к замещению водорода в положении 1 на дитиановый остаток [162]. После разложения комплекса из 1-дитианового производного были получены 1-метил-, 1-карбальдегид- и 1-гидроксиметильные производные.

Выше уже упоминался метод введения трифторметилтиогруппы в 2-/4-положения эстратриенового стероида [107] (схема а.5.7). Оказалось, что в более жестких условиях – при использовании менее донорного трифторметансульфенамида в среде суперкислоты – образующийся суперэлектрофил атакует 1-положение стероида [163] (схема а.8.3).



**Схема а.8.3.** Введение  $\text{CF}_3\text{S}$ -группы в 1-положение 3-ацетилэстрона в присутствии суперкислоты [163]

В заключение этого подраздела следует упомянуть уже рассмотренную выше в разделе а.5 (схема а.5.6) катализируемую ацетатом палладия реакцию этилакрилата с производным эстрона, несущем в 3-положении 2-окси-4-метокси-6-(2-цианофенил)-1,3,5-триазинильный хелатирующий фрагмент, приводящую к введению фрагмента эфира акриловой кислоты в 1-положение стероида [106].

## а.9. 10-Замещенные производные эстронов

Введение заместителя в 10-положение, где в качестве доступных исходных используются природные эстра-1,3,5(10)-триеновые стероиды – эстрон и 17-эфиры эстрадиола, связано с нарушением ароматичности кольца А и образованием хиноидных (3-окса-1,4-диеновых) структур под действием окислите-

лей; при этом, в зависимости от используемой окислительной системы, в 10-положение вводится либо галоген, либо кислородсодержащий фрагмент.

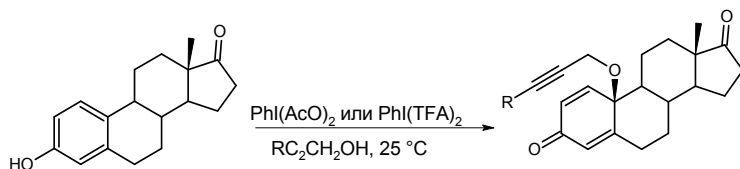
Наибольший успех достигнут в синтезе 10-фторстероидов, где использование реагента SelectFluor® в ацетонитриле позволило получить 10β-фторэстра-1,4-диен-3,17-дион и 10-фтор-13α-эстра-1,4-диен-3,17-дион с выходами до 98% [67].

Авторы работы [66] использовали тот же самый реагент в метаноле с добавками ионной жидкости (bmimBF<sub>4</sub>) для фторирования эстрадиола и его 8α-аналога, при этом с высокими выходами (67 и 68%) и высокой стереоселективностью были получены 10β- и 10α-фторпроизводные, соответственно, для эстрадиола и для 8α-эстрадиола. Авторы также отмечают стабильность полученного 10β-фторстероида по сравнению с его хлорированным аналогом, склонным к перегруппировке в 2- и 4-хлорстероиды.

Реагент – 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дизазанонабицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат) (SelectFluor®) – оказался наиболее эффективным агентом для 10-фторирования, хотя использование смеси гидрофторидов пиридиния и окислителя – [бис(трифторацетокси)иод]бензола в дихлорметане также дает приемлемые выходы на эстроне (77%) и 11β-гидроксиэстроне (58%) [164].

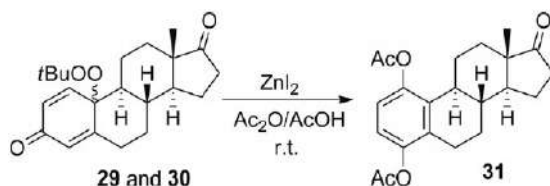
Селективность хлорирования 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов ниже, процесс дает сложные смеси продуктов, среди которых присутствуют кроме 2- и 4-хлорэстратриенов, 2,10- и 4,10-дихлорэстра-1,4-диены [67, 165].

Для получения производных 10-гидрокси-1,4-эстрадиен-3-она используется уже упоминавшаяся методика Голда и Швенка [154] (через получение 10-ацетата). Ее «one pot»-модификация, без выделения промежуточного ацетата, с использованием микроволнового излучения позволила из 17-бутилового эфира эстрадиола получить 10β-гидрокси-17β-бутоксид-1,4-эстрадиен-3-он с выходом 54% [166], а из 17α-эстрадиола – 10β,17α-гидрокси-1,4-эстрадиен-3-он с выходом 45% [167]. Сообщается также об эффективном окислении эстрадиола системой перманганат калия – хлороводород в этилацетате [165]. Условия Голда и Швенка с небольшими модификациями используются для получения 10β-пропаргиловых эфиров 1,4-эстрадиен-3,17-диона, при этом их выходы достигают до 37% [168–171] (схема а.9.1).



**Схема а.9.1.** Синтез 10β-пропаргиловых эфиров  
1,4-эстрадиен-3-она [168–171]

Довольно перспективными кажутся результаты исследования каталитических реакций эстрона с третбутилгидропероксидом в присутствии рутениевого и родиевого катализаторов. Сам эстрон при этом с высоким выходом превращается в 10 $\xi$ -третбутилпероксидное производное [172, 173]. Но 3-О-ацетилованный эстрон вместо этого с выходом 56% дает 6-оксастероид [173]. Сам 10 $\xi$ -третбутилпероксидэстра-1,4-диен-3,17-дион под действием смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты в присутствии иодида цинка с выходом 69% превращается в 1,4-диацетоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он [172] (схема а.9.2).

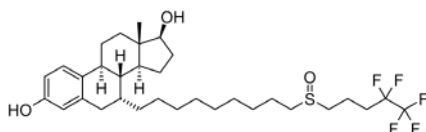


**Схема а.9.2.** Реакция стероидного 10 $\xi$ -третбутилпероксида с образованием 1,4-диацетоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-она [172]

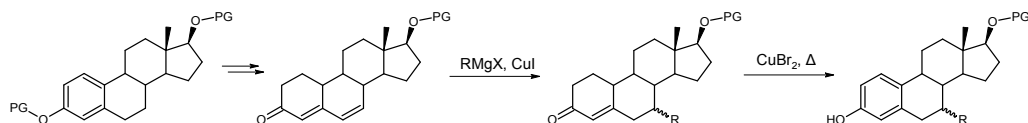
## в. Кольцо В

Несмотря на высокий интерес, связанный с поиском высокоэффективных антиэстрогенов, аналогичных фулвестранту (Fulvestrant, Faslodex<sup>®</sup>), число способов модификации кольца В эстратриеновых стероидов остается ограниченным. Отсутствуют новые, синтетически простые методики модификации положения 8 стероидного ядра, не связанные с полным или частичным синтезом стероида.

Немногочисленные примеры модификации 9-положения стероида в большей степени связаны с процессами в кольце С и поэтому будут рассмотрены в следующем разделе. Более того, для получения 7-замещенных эстранов до сих пор часто используется «шаг назад» – многостадийное превращение производных эстрадиола в 3-кето- $\Delta^{4,6}$ -19-норстероиды (деароматизация кольца А), отработанное много лет назад (как например в патенте [174] или работе [175]), после чего проводится сопряженное 1,6-присоединение реактива Гриньяра или иная реакция, позволяющая ввести заместитель в «еновое» положение 7, и последующая ароматизация кольца А [176–186] (таблица b.1, схема b.1). Преобладающими продуктами такого алкилирования являются 7 $\alpha$ -замещенные стероиды.



**Рис. b.1.** Фулвестрант  
(7α-[9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил]-  
эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол)



**Схема b.1.** Синтез 7-замещенных производных эстрогенов  
сопряженной реакцией Гриньяра

Таблица b.1

**Получение 7-замещенных производных эстратриенов  
из 3-кето- $\Delta^{4,6}$ -19-норстероидов**

Исходное	Реагенты, условия	Продукт, выход	Ароматизация	Ссылка
	$\text{Cr}_2\text{ZrMeCl}$ , композиция металлокомплексных катализаторов	7-Метил- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 61% $\alpha$ -эпимера, $\alpha/\beta = 5.1/1$	—	[176]
$\Delta^{4,6}$ -3-кето-17-ацетат	$\omega$ -Замещенный нон-1-ен, композиция металлокомплексных катализаторов на основе цирконацена	7-( $\omega$ -Замещенный нонил)- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 60% $\alpha$ -эпимера, $\alpha/\beta = 4.6/1$	LiBr, CuBr <sub>2</sub> , ацетонитрил; 77%	[177]
	$\omega$ -Замещенный нонилмагнийбромид, CuCl	7-( $\omega$ -Замещенный нонил)- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 60–80% $\alpha$ -эпимера, $\alpha/\beta = \text{от } 7/1 \text{ до } 12/1$	LiBr, CuBr <sub>2</sub> , ацетонитрил; выходы до количественного	[178–180]
	$\omega$ -Замещенный нонилмагнийбромид, CuCl	7-( $\omega$ -Замещенный нонил)- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 90–95% на смесь эпимеров по ВЭЖХ, $\alpha/\beta = 2.5/1$	LiBr, CuBr <sub>2</sub> , Ac <sub>2</sub> O, ацетонитрил; 80%–85% на смесь эпимеров по ВЭЖХ	[181]

Продолжение таблицы b.1

	AlMe <sub>3</sub> , CuBr	7-Метил- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 79% на смесь эпимеров, $\alpha/\beta = 83/17$	—	[182]
	HCCMgBr, CuCl	7 $\alpha$ -Этинил- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 60%	—	[183]
	Et <sub>2</sub> AlCN	7 $\alpha$ -Циано- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат (74–77%)	LiBr, CuBr <sub>2</sub> , ацетонитрил (60%)	[183,184]
	Винилмагнийхлорид, CuBr-SMe <sub>2</sub> , LiBr, PhSLi	7-Винил- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 90% на смесь эпимеров	CuBr <sub>2</sub> , HC(OEt) <sub>3</sub> , 90%	[184]
	$\omega$ -Нонен-1-илмагнийбромид, CuBr	7-( $\omega$ -Нонен-1-ил)- $\Delta^4$ -3-кето-17-ацетат, 75% на смесь, $\alpha/\beta = 15/1$	LiBr, CuBr <sub>2</sub> , ацетонитрил; 65-80%	[185,186]
$\Delta^{4,6}$ -3-кето-17-ацетоксиэтил-	MeLi, LiBr, CuI	7 $\alpha$ -Метил- $\Delta^4$ -3-кето-17-этилацетат, 67%	CuCl <sub>2</sub> , AcOH; 85%	[187]

Второй базовый метод модификации, наиболее широко применяемый в настоящее время, – введение кето- или гидроксильной группы в положение 6 с помощью различных окислительных методик, либо с использованием методики LIDAKOR (схема b.2). Естественно, введение 6-кетогруппы делает возможными реакции не только по ней самой, но и по соседнему положению 7 в стероиде, что позволяет отказаться от сложного пути синтеза 7-замещенных эстра-1,3,5(10)-триенов через 1,6-сопряженное присоединение к 3-кето- $\Delta^{4,6}$ -19-норстероидам. Синтетический потенциал 6-оксостероидов достаточно велик и используется для расширения кольца В и синтеза некоторых гетеростероидов – ингибиторов полимеризации тубулина [49, 188, 189, 190].

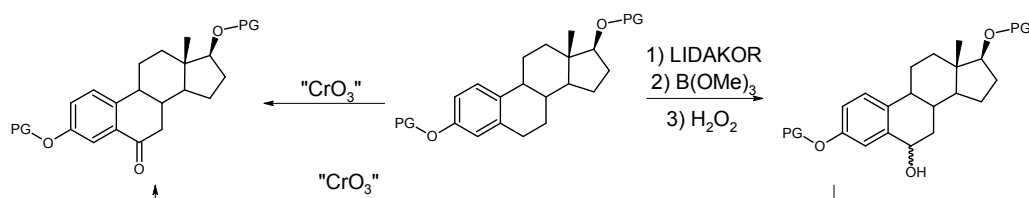
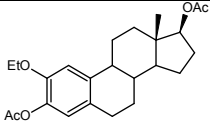
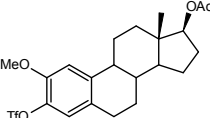
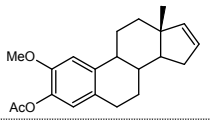
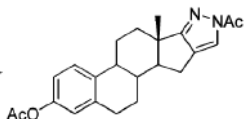
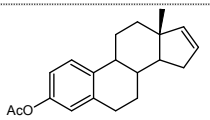
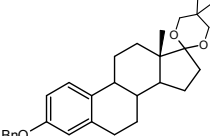


Схема b.2. Синтез 6-оксо-/6-гидроксипроизводных эстра-1,3,5(10)-триенов

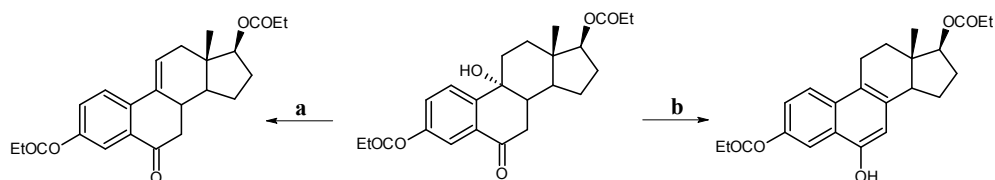
Прямое окисление 6-го положения, как правило, дает нестабильные результаты с большим разбросом величин выходов 6-оксастероида (таблица b.2).

Таблица b.2

Окисление в положение 6 эстроновых стероидов

Исходное	Условия	Выход	Ссылка
	CrO <sub>3</sub> , 90% AcOH (aq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 10-12°C, 1 ч	78%	[190]
	CrO <sub>3</sub> , 90% AcOH (aq.), (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 15°C, 1 ч	58%	[130]
		78%	
3,17-Диацетил-эстрадиол	CrO <sub>3</sub> , AcOH, H <sub>2</sub> O, 25°C, 28 ч	Приведен выход на сырец	[191]
	CrO <sub>3</sub> , AcOH, H <sub>2</sub> O, 25°C, 24 ч	18%	[192]
	PCC, целит, PhH, кипячение, 6 ч	65%	[193]
	CrO <sub>3</sub> , 3,5-диметилпиразол, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C, 5 ч	44%	[194]
3-Ацетилэстрон	CrO <sub>3</sub> , AcOH, H <sub>2</sub> O, 10-15°C, 40 ч	20%	[195]
3-Ацетил-16-ацетоксиметилидено-эстрон		10%	
	<i>t</i> -BuOOH (aq.), Cr(CO) <sub>6</sub> , MeCN, кипячение 24 ч	23%	
3-Ацетилэстрон	Rh <sub>2</sub> (cap) <sub>4</sub> (1 моль%), <i>t</i> -BuOOH (5 экв.), дихлорэтан, 40°C, 24 ч	56%	[173]
	CrO <sub>3</sub> , 3,5-диметилпиразол, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -10°C, 2 ч	22%	[196–198]
	KMnO <sub>4</sub> , Adogen464, NaHCO <sub>3</sub> PhH, H <sub>2</sub> O, кипячение 3 ч	22%	[199]

Отдельно следует упомянуть работы [200, 201], в которых для окисления 3,17-дипропионилэстрадиола использовалась система оксид хрома (VI) – 3,5-диметилпиразол в хлористом метиле. Авторы, кроме 6-оксипроизводного, сумели выделить часто встречающийся побочный продукт окисления эстра-1,3,5(10)-триенов – 9 $\alpha$ -гидрокси-6-оксо-3,17-дипропионилэстрадиол, причем утверждается, что проведение реакции при 0°C приводит к его предпочтительному образованию по сравнению с продуктом моно-окисления (45 и 10%), а реакция при -50°C дает в основном 6-оксо-3,17-дипропионилэстрадиол. Также интересными являются превращения 9 $\alpha$ -гидроксильной группы: под действием оксида фосфора происходит отщепление воды с образованием 9(11)-двойной связи (кольцо C), в то время как под действием тионилхлорида происходит ароматизация кольца В (схема б.3).



**Схема б.3.** Отщепление 9 $\alpha$ -гидроксильной группы в 6-кето-9 $\alpha$ -гидроксистероиде [201]

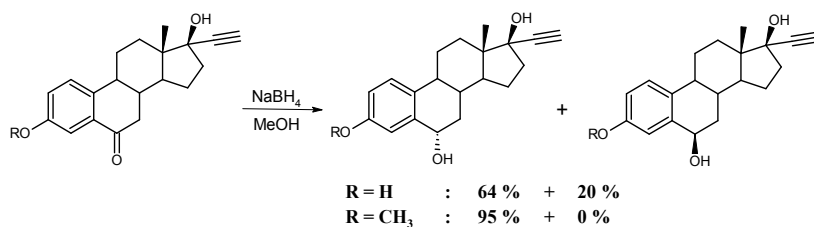
Условия и реагенты: а) P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, бензол или Ac<sub>2</sub>O, 25°C, 2 ч, 63%; б) SOCl<sub>2</sub>, пиридин, 25°C, 10 мин, 34%

Определенное представление о структурах и комплексности продуктов окисления эстра-1,3,5(10)-триеновых стероидов под действием оксида хрома (VI) и третбутилгидропероксида в присутствии кобальтового катализатора дают работы [202] и [203], соответственно.

Методика активации положения 6 в стероидах с ароматическим кольцом А под действием супероснования LIDAKOR (диизопропиламид лития либо смесь н-бутиллития и диизопропиламина и *трет*-бутилат калия в ТГФ при -78°C), предложенная в 1995 г. Наполитано и Тедеско [204], благодаря универсальности и высоким выходам, широко используется для получения промежуточных 6-гидроксистероидов [205–211]. Последние зачастую не выделяются, а сразу окисляются в 6-оксипроизводные [212–214], которые и являются ключевыми исходными соединениями для дальнейших синтезов. Эта схема включает в себя собственно синтез 6-литийстероида, его реакцию с триметилборатом, окисление 6-(диметоксибор)стероида пероксидом водорода и проводится «one-pot». Дальнейшее окисление гидроксистероида до 6-кетона может проводиться различными способами – пиридинийхлорхроматом [211–214], гипохлоритом [208], диоксидом марганца [205], по методам Сверна [209] и Десса и Мартина [210]. Иногда может использоваться прямая реакция 6-литиевого производного с углеродным электрофилом, как в случае [210], где при взаимодействии 6-литийстероида и диметилформамида получается рацемический 6-карбальдегид с выходом 50%.

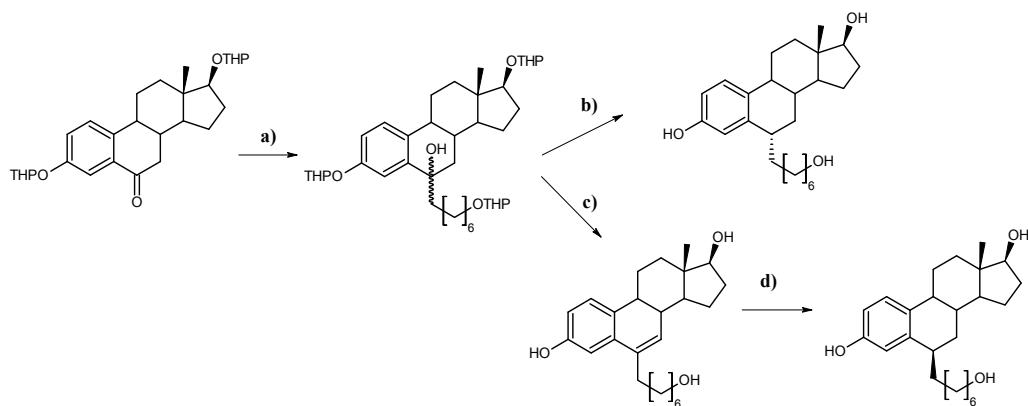


Упомянув стереохимические аспекты активации 6-положения необходимо подчеркнуть, что описанные здесь реакции 6-литийстероидов приводят к смесям, где преобладающим эпимером является 6 $\alpha$ -гидроксистероид, хотя для последующего окисления стереохимия 6-центра не имеет значения. Образование же рацемического карбальдегида в примере выше может обуславливаться его енолизацией. Реакции по 6-карбонильной группе (восстановление, восстановительное аминирование, присоединение реактивов Гриньяра) также демонстрируют определенную селективность – в смесях продуктов преобладают 6 $\alpha$ -изомеры. При этом соотношения эпимеров могут различаться в зависимости от условий реакции или природы субстрата: так, например, для восстановительного аминирования диацетата 6-кетоестрадиола цианоборгидридом натрия и ацетатом аммония в работе [191] указан фактический выход 6 $\alpha$ -аминопроизводного 66.49%, об образовании  $\beta$ -эпимера не сообщается, а использование такой же методики для аминирования 3,17 $\beta$ -бис[(2-триметилсилилэтокс)метокси]-эстра-1,3,5(10)-триен-6-она привело к смеси 6 $\alpha$ - и 6 $\beta$ -аминостероидов в соотношении 3:2 [215]. Авторам удалось разделить пару эпимерных стероидов хроматографически только после снятия защитных групп, при этом 6 $\alpha$ -аминоэстрадиол был выделен с итоговым выходом 49%, а 6 $\beta$ -эпимер – с выходом 22%. В то же время, восстановление 6-оксима 3,17 $\beta$ -бис[(2-триметилсилилэтокс)метокси]-эстра-1,3,5(10)-триен-6-она цинком в этаноле с добавкой водного раствора аммиака и ацетата аммония стереоселективно приводит к 6 $\alpha$ -аминостероиду (96% эпимерного избытка) – как предполагают авторы, за счет атаки с менее стерически затрудненной  $\beta$ -стороны [216]. Еще более яркий пример такого рода приведен в работе [217]: в одних и тех же условиях восстановления 6-кетогруппы (боргидрид натрия в метаноле) 6-кетопроизводное этинилэстрадиола дает смесь 6 $\alpha$ - и 6 $\beta$ -гидроксистероидов (выходы после хроматографического разделения эпимеров – 64% и 20%, соответственно), тогда как 6-кетопроизводное местранола приводит к 6 $\alpha$ -гидроксистероиду практически с количественным выходом 95% (схема b.4). Чистый 6 $\beta$ -гидроксистероид авторы получали из 6 $\alpha$ -гидроксистероида обращением конфигурации по реакции Мицунобу.



**Схема b.4.** Восстановление 6-кетогруппы  
в производных этинилэстрадиола (R = H) и местранола (R = CH<sub>3</sub>) [217]

Реакция 3,17-бис(тетрагидропиранильного) эфира 6-оксоэстрадиола с реактивом Гриньяра [212] (схема b.5) в присутствии безводного хлорида церия приводит к смеси 6 $\alpha$ - и 6 $\beta$ -гидроксистероидов (соответственно, несущих алкильный заместитель в 6 $\beta$ - и 6 $\alpha$ -положениях) в соотношении 2:5. Для удаления гидроксильной группы и получения 6 $\alpha$ -алкилстероида из этой смеси авторы использовали т.н. «ионное гидрирование» в присутствии эфирата трехфтористого бора и триэтилсилана, а для получения 6 $\beta$ -алкилированного стероида использовалась схема, включающая дегидратацию смеси с последующим гидрированием полученного при этом алкена (схема b.5). Следует сделать оговорку, что авторы проводили реакцию Гриньяра в присутствии безводного хлорида церия: в классическом виде реакция Гриньяра для 6-кетостероидов за редким и не слишком эффективным исключением [218] не описана, а с легко енолизируемыми и стерически затрудненными кетонами предпочтительно использовать заведомо более надежную систему, например, описанную в [219].



**Схема b.5.** Синтез 6 $\alpha$ - и 6 $\beta$ -алкилированных производных эстрадиола из 6-кетостероида [212]

Условия и реагенты: а)  $\text{THPO}(\text{CH}_2)_7\text{MgBr}$ ,  $\text{CeCl}_3$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$ , 4 ч, 99% (на смесь эпимеров); б)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 1 ч, 56%; в) 5%  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ , ТГФ,  $90^\circ\text{C}$ , 1 ч, 72%; д) 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 4.5 ч, 95%

Как видно из примера выше, подход катализатора и присоединение водорода по двойной 6,7-связи происходит с  $\alpha$ -стороны. Аналогично проходит ее эпексидирование под действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты с образованием 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -эпоксидов [199,220]. Для получения 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -эпоксидов используется хлоргидринный метод [220]. Таким образом, доступность 6,7-положений для атаки с  $\alpha$ - и  $\beta$ -стороны в 6-окса- и  $\Delta^6$ -стероидах различается, но следует учитывать неоднозначность стереохимического контроля для 6-оксастероидов и неочевидную селективность реакций по этому фрагменту. Что же касается «вицинального» алкилирования стероидных 6-кетонов при получении 6-оксо-7-алкил-

стероидов, то в зависимости от алкилирующей системы среди продуктов реакции могут преобладать как  $7\alpha$ -, так и  $7\beta$ -замещенные эпимеры. Причем соотношение эпимеров зависит от активности алкилирующей системы и от условий благоприятствующих енолизации кетона и, соответственно, изомеризации в термодинамически более стабильный  $7\alpha$ -эпимер. Так, наиболее широко применяемая для алкилирования система – трет-бутилат калия<sup>1</sup> в тетрагидрофуране или диметоксиэтаноле при температуре  $-78^\circ\text{C} - 0^\circ\text{C}$ , – как правило, приводит к  $7\alpha$ -алкилированным продуктам, с отсутствующей или небольшой примесью  $7\beta$ -эпимера [194,208,209,213,214]. Использование в ряде случаев гексаметилдисульфидов натрия или калия приводило к обратной картине – преобладали  $7\beta$ -алкилированные продукты, для превращения которых в  $7\alpha$ -эпимеры использовалось последующее кипячение в метаноле с метилатом натрия [205, 221]. При введении акцепторных групп в 7-положение стероидного 6-кетона (формил- [221], перфториралкил- [222])  $7\alpha$ -конфигурацию введенной цепи, как правило, фиксируют уже после восстановления 6-кетона.

Бурное развитие металлокомплексного катализа последние годы предлагает новые методики окисления метиленовых, если точнее – бензильных, фрагментов стероидных молекул. Хотя эти процессы не находят применения в направленном синтезе модифицированных стероидов, их потенциал интенсивно развивается за счет поиска и совершенствования каталитических систем и их удешевления. Поэтому, только в качестве нескольких ограниченных примеров можно привести катализируемое бис(2-пиридилметил)глицинамидными и 2,2'-дипиридилными комплексами рутения окисление по 6- и 9-положениям [223, 224] и окислительное аминирование 6-положения перхлорфталоглицином марганца [225]. Впрочем, аминирование 6-положения возможно и без использования металлокомплексного катализатора [226].

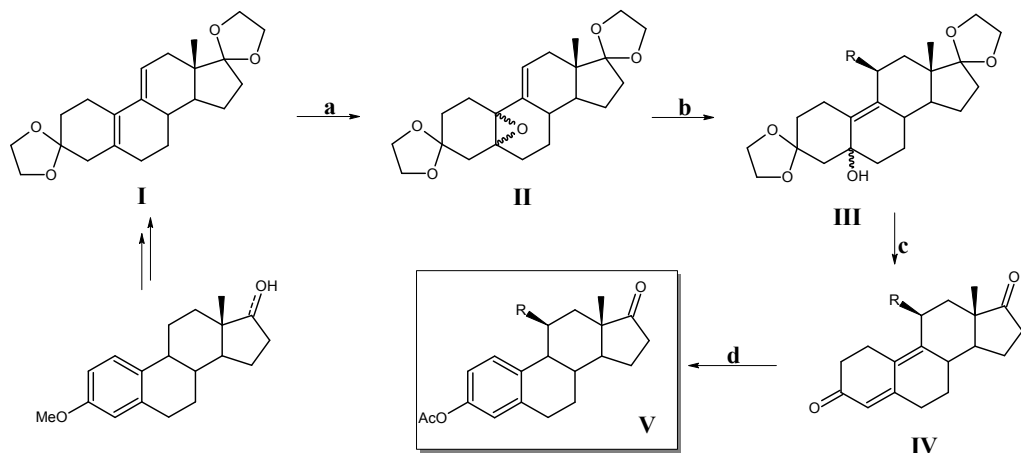
### с. Кольцо С

Основными путями синтеза эстранов с модифицированным кольцом С остаются разработанные почти 40 лет назад методики синтеза  $11\beta$ -замещенных стероидных 4,9(10)-диен-3-онов [227, 228] с последующей ароматизацией и методики окисления производных эстрана 2,3-дихлор-5,6-дицианохиноном (DDQ) [229].

Суть первого метода представлена на схеме с.1. В определенном смысле она представляет собой описанный в предыдущем разделе «шаг назад», поскольку предусматривает превращение эстратриенового стероида в 19-нортестостерон (или защищенный по 17-положению 19-норандростендион) из кото-

<sup>1</sup> Более эффективным считается использование системы трет-бутилат калия с добавкой триэтилборана [194, 214].

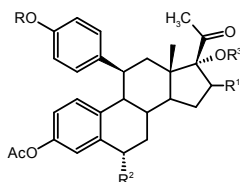
рого окислением и постановкой кетальной защиты в 3-положении получают ключевой  $\Delta^{5(10),9(11)}$ -стероид I. Достоинством такой схемы можно назвать ее многолетнюю отработанность и использование в промышленном производстве, например, лекарственной субстанции мефипристона и его аналогов – антипрогестинов [230].



**Схема с.1.** Типичная схема синтеза 11β-замещенных эстра-1,3,5(10)-триенов [231–234]

Условия: а) эпексидирование:  $\text{H}_2\text{O}_2$ -50%,  $\text{CF}_3\text{COCF}_3$ -3 $\text{H}_2\text{O}$ , пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; б) сопряженное присоединение реактива Гриньяра:  $\text{CuCl}$ ,  $\text{RMgBr}$ , ТГФ; в) кислотная дегидратация и удаление защитных групп: бн.  $\text{HCl}$ -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; д) ароматизация:  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

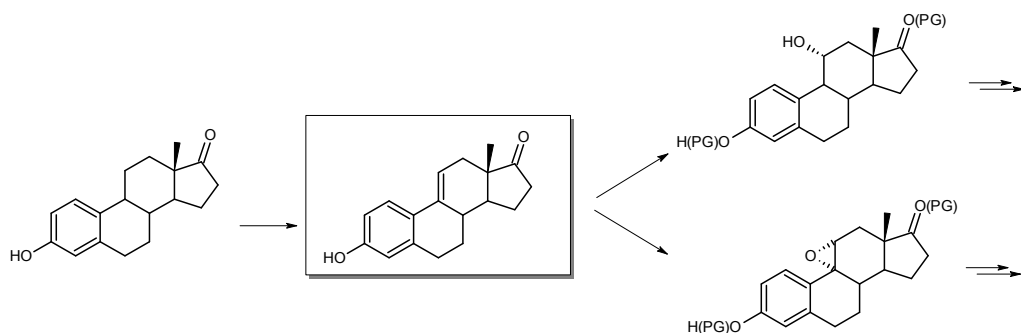
Конкретные примеры синтезов [231–234], как правило, различаются лишь некоторыми особенностями исходных субстратов и структурами целевых соединений, диктующими изменения в последовательности реакций, защитой кето- и/или гидроксигрупп, в меньшей степени – методами эпексидирования. Так, авторы [235, 236] вместо тригидрата гексафторацетона используют гексахлорацетон, они же используют силильную защиту 17-кетона вместо обычной кетализации; описана оптимизация процесса в промышленном масштабе. Авторами патентов [237, 238] кроме 17-кетонов были также синтезированы 17-фторпроизводные 11β-замещенных эстра-1,3,5(10)-триенов. В патентах [239, 240] сопряженное присоединение с последующей ароматизацией используется для синтеза более сложных соединений, содержащих 19-норпрегнатиеновый фрагмент общей формулы:



Второй вариант модификации включает в себя, как начальную стадию, бензильное 9(11)-дегидрирование с помощью DDQ в уже имеющемся эстра-1,3,5(10)-триеновом ядре, проходящее с выходами от 40 до 94% [116, 131, 184, 241–244]. Имеются сведения, что дегидрирование с помощью DDQ приводит также к образованию побочного  $\Delta^8$ -стероида [245].

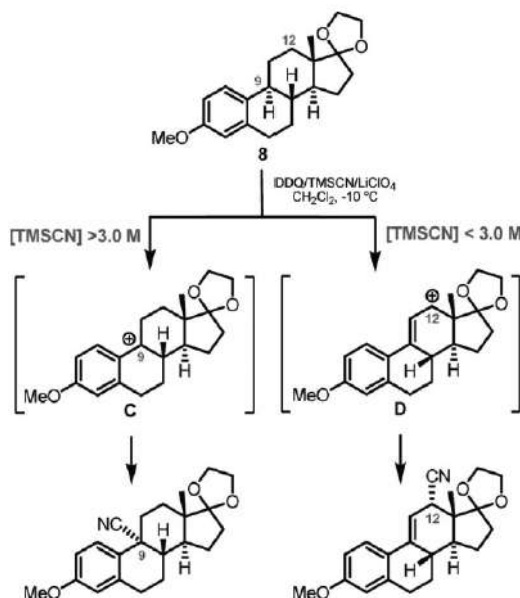
Полученная при этом двойная 9(11)-связь далее может модифицироваться обычными методами. Например, чаще всего используется введение 11 $\alpha$ -гидроксильной группы в результате двустадийного процесса присоединения борана по двойной связи и окисления полученного борорганического соединения пероксидом водорода с последующим окислением до 11-кетогруппы [131, 184, 242, 244, 246]. В ряде случаев используется эпоксицирование двойной связи, например, диметилдиоксираном [246, 247<sup>(S.L.)</sup>] или ароматическими надкислотами [229, 248].

Следует отметить стереоселективность этих процессов, – как присоединение боранов (и, соответственно, образование из них 11-спиртов), так и эпоксицирование, – проходят в основном при атаке реагента с наименее стерически затрудненной  $\alpha$ -стороны. То же касается и гидрирования двойной связи: 9(11)-дегидроэстрон присоединяет водород в присутствии катализатора – палладия на угле – с образованием эстрона как основного продукта, однако из реакционной смеси с выходом 15% после хроматографии был также выделен 9 $\beta$ -эстрон [249].



**Схема с.2.** Возможные пути превращения эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраеновых стероидов с использованием DDQ, боранов/пероксида водорода и надкислот

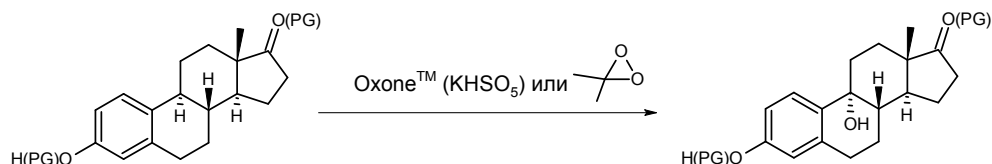
Совместное использование дихлордицианобензохинона (DDQ), триметилсилилцианида (TMSCN) и ионной жидкости ( $\text{LiClO}_4$  в дихлорметане или ацетонитриле) использовалось для введения цианогруппы в стероид при синтезе кортистатина – антиангиогенного стероидного алкалоида [247].



**Схема с.3.** Введение цианогрупп под действием DDQ и TMSCN [247]

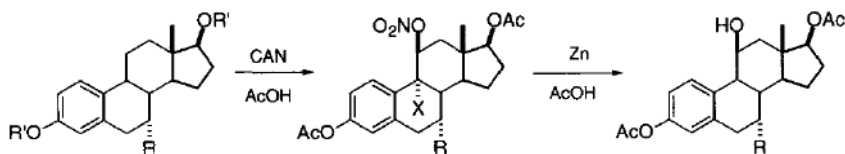
В работе авторы указывают, что при избытке силилцианида и концентрации  $>3.0$  М выход 9 $\alpha$ -цианостероида составил 95%, при меньших концентрациях этого реагента среди продуктов реакции преобладал 12 $\alpha$ -цианостероид. Недавно было проведено аналогичное исследование, где в качестве исходных использовались эстрон и 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, причем в реакции с эстроном выход 9 $\alpha$ -цианопроизводного составляет лишь 17%, тогда как этинилэстрадиол дал подобный продукт с выходом 74% [250]. Дизайн исследования несколько удивителен, если учитывать возможность реакции TMSCN по 17-кетогруппе эстрона.

Существуют также и другие способы окислительной модификации в кольце С. Так, сообщалось об использовании оксона (сульфат-гидросульфат-персульфат калия, Oxhone<sup>®</sup>) для гидроксирования 9 $\alpha$ -положения с выходом 80% [251]. С той же целью эффективно использовались диметилдиоксиран (DMDO или DMD) в ацетоне [246, 252] или метилтрифторметилдиоксиран в дихлорметане [253, 254].



**Схема с.4.** Пероксидное 9 $\alpha$ -гидроксирование стероидов с ароматическим кольцом А [246, 251, 252]

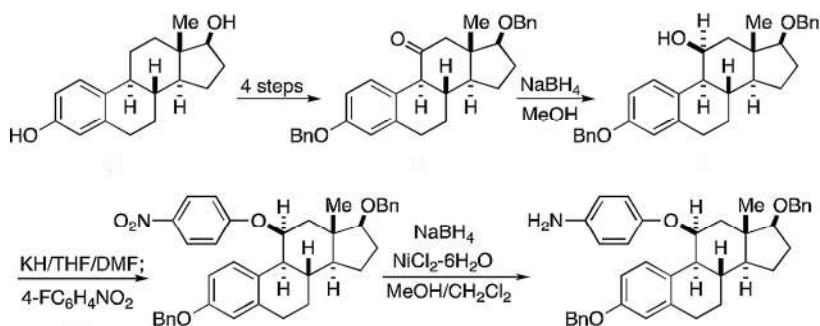
Еще одним способом функционализации кольца С стероида является реакция стероида с церийаммонийнитратом в уксусной кислоте, которая позволяет ввести нитратную группу в 11 $\beta$ -положение [255–258]. Последующая обработка нитрата цинком в уксусной кислоте приводит к образованию 11 $\beta$ -гидроксистероида (схема с.5).



**Схема с.5.** Реакция 3,17 $\beta$ -ацетокси-7 $\alpha$ -метилэстра-1,3,5(10)-триена с церийаммонийнитратом и получение 11 $\beta$ -гидроксистероида [257]

Примеров дальнейших модификаций в литературе представлено немного: кроме окисления 11 $\alpha$ -спиртов в кетоны [131, 184, 242, 244, 246], чаще всего это ацилирование и алкилирование 11 $\alpha$ -спиртов [211, 241, 259, 260], раскрытие или изомеризация эпоксидов [229, 246, 247<sup>(S.I.)</sup>, 258]. Изомеризация может сопровождаться изменением конфигурации соседнего атома углерода, например, изомеризация  $\alpha$ -эпоксида под действием перхлората лития в бензоле приводит к 11-окса-9 $\beta$ -стероиду (соотношение 9 $\beta$ /9 $\alpha$ -эпимеров 5:1) [247].

Довольно значимое место для получения биологически активных соединений имеет двухстадийная процедура инверсии 11 $\alpha$ -спиртов в 11 $\beta$ -спирты, включающая окисление исходного 11 $\alpha$ -спирта в 11-кетон с последующим восстановлением кетона до 11 $\beta$ -спирта [261] (схема с.6).

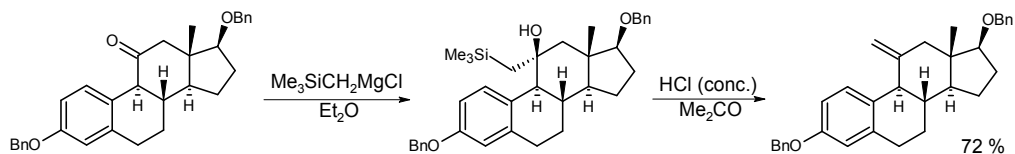


**Схема с.6.** Пример получения и использования 11 $\beta$ -гидроксистероид-1,3,5(10)-триенового стероида как ключевого соединения для синтеза потенциальных антиэстрогенов [261]

Реакции 11-кетонов, таким образом, играют важную роль в модификации кольца С стероидов. В тоже время следует отметить, что склонность к енолиза-



ции и стерические препятствия сильно затрудняют реализацию и ограничивают разнообразие схем прикладного синтеза. Кетоны, полученные окислением 11 $\alpha$ -спиртов с природной 9 $\alpha$ -конфигурацией стероидного скелета, склонны к изомеризации в кетоны с 9 $\beta$ -конфигурацией [229, 246]. С другой стороны, оба типа кетонов при «вицинальном» алкилировании формальдегидом [246, 247] и метилиодидом [262, 263] дают продукты с 9 $\alpha$ -заместителем. Также, например, было отмечено, что реакция Виттига оказалась неудачным способом получения 11-метиленостероидов, и поэтому вместо нее был использован двустадийный подход, включающий реакцию (триметилсилил)метилмагнийхлорида или (триметилсилил)метиллития с 11-кетонем с последующим олефинированием по Петерсону [184, 264] (схема с.7).



**Схема с.7.** Синтез 3,17 $\beta$ -дибензилокси-11-метиленэстра-1,3,5(10)-триена из соответствующего 11-оксостероида [184]

Несмотря на указанные выше трудности, описано эффективное восстановление 11-кетон в 11 $\beta$ -гидроксистероиды боргидридом натрия [261, 264–267] и ряд реакций с металлоорганическими реагентами с образованием 11 $\alpha$ -замещенных 11 $\beta$ -гидроксистероидов: уже упомянутые реакции с (триметилсилил)метилмагнийбромидом и (триметилсилил)метиллитием [184, 264], метиллитием в присутствии хлорида церия [131], метилмагнийбромидом [263], аллилмагнийбромидом [184, 268], триметилсилилацетиленидом лития и винилмагнийбромидом [244], метилтиометиллитием [211], алкил и перфторалкилмагнийгалогенидами [269, 270].

#### d. Кольцо D

Наличие кето- или гидроксигруппы в 17 положении стероидного скелета делает модификацию стероида по кольцу D самым распространенным способом получения новых биологически активных стероидных соединений. Представленный объем данной монографии не позволяет рассматривать все модификации этого фрагмента стероидной молекулы, поэтому из обзора **исключены** реакции **этерификации** 17-гидроксистероидов, реакции **обращения конфигурации** 17-центра и большинство тривиальных реакций **нуклеофильного присоединения/-отщепления по 17-кетогруппе и ее восстановления**. По этой же причине исключены реакции этинильных производных и этинилэстрадиола, проходящие

с сохранением стероидного ядра и обусловленные наличием ацетиленового фрагмента. Тем не менее, в ряде случаев некоторые из этих реакций, являющиеся ключевыми для последующей модификации стероидного скелета или чье использование казалось неочевидным, как, например, перегруппировка Мейера-Шустера [271], включены в настоящую главу.

Реакции в стероидном кольце D разделены на две основные группы: собственно, реакции в имеющемся стероидном ядре, протекающие без формального разрыва кольца D, и реакции перестройки стероидного ядра, протекающие с разрывом кольца D, получившие широкое распространение в последние годы. В число последних входят реакции получения D-секостероидов и соединений, в которых разрыв кольца используется как промежуточная стадия для последующего построения нового цикла.

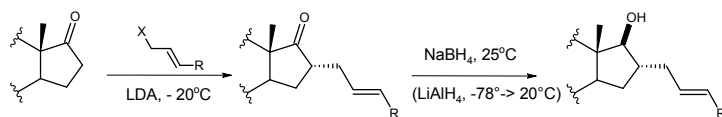
## **d.1. Реакции, протекающие без формального разрыва кольца D**

### **d.1.1. Замещение в положении 16**

#### ***d.1.1.1. Прямое $\alpha$ -алкилирование 17-кетонов***

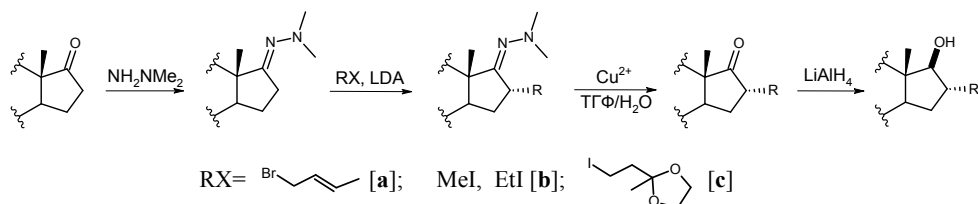
Введение алкильного заместителя в 16 положение стероида часто является важной стадией синтеза ингибиторов 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) [272, 273] или стероидных конъюгатов, напр. [206, 274, 275]. Однако подход, основанный на непосредственном алкилировании 16-го положения эстрона алкилгалогенидами в присутствии оснований, как правило, дает смеси  $\alpha,\beta$ -эпимеров. Поскольку кроме этого зачастую образуются продукты двойного замещения и в целом реакция не отличается высокими выходами, в особенности для неактивированных электрофилов, ее использование ограничено взаимодействием производных эстрона с аллил-, пропаргил- и бензилгалогенидами [206, 276–280], либо с эфирами  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот [281] (бромиды и иодидами). Тщательное соблюдение условий реакции позволяет в некоторых случаях получить 16 $\alpha$ -продукты с выходами от умеренных до хороших и приемлемой диастереомерной чистотой. Однако, для сохранения  $\alpha$ -конфигурации в целевых соединениях важно проводить все стадии синтеза так, чтобы исключить или минимизировать эпимеризацию за счет енолизации промежуточного 16 $\alpha$ -замещенного кетона. В частности авторы [280] указывают, что реакция 3-третбутилдиметилсилоксиэстрона с 4-бромкротонатом в присутствии 0.95 экв. диизопропиламида лития (LDA) позволяет получить чистый 16 $\alpha$ -продукт без примеси  $\beta$ -эпимера с выходом 70%, в то время как двукратный избыток LDA приводит к смеси  $\alpha$  и  $\beta$  эпимеров в соотношении 5 : 1. Более того, имеется пример обращения 16 $\alpha$ -аллилэстрона в 16 $\beta$ -аллильное производное под действием LDA [279]. Поэтому алкилированный кетон, как правило, быстро, при пониженных

температурах, восстанавливают в 17β-спирт. Это восстановление происходит стереоселективно вне зависимости от конфигурации 16-го центра [см. ссылки выше].



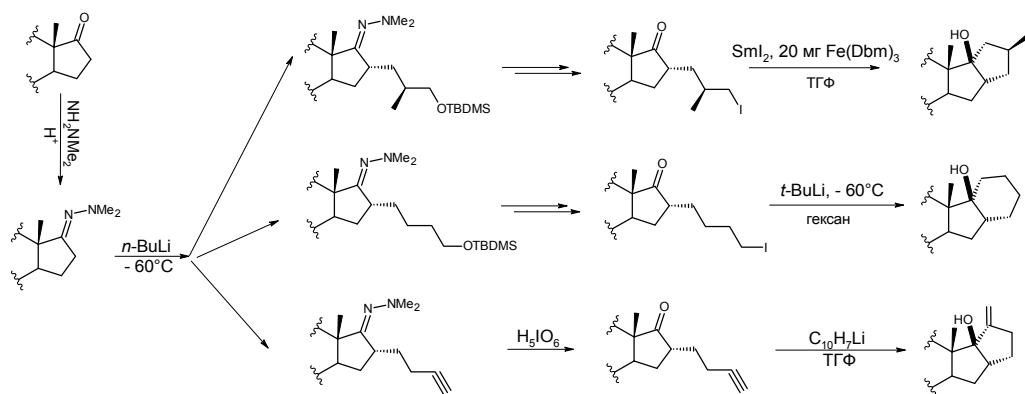
**Схема d.1.1.1.1.** Синтез 16α-аллильных производных стероидов [279, 280]

Описана более универсальная и применимая для менее активных алифатических алкилирующих агентов схема, включающая алкилирование в присутствии сильных оснований промежуточного гидразона 17-кетостероида с его последующим разложением [72, 276, 282] (схема d.1.1.1.2).



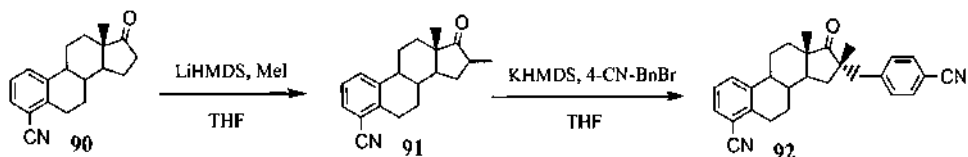
**Схема d.1.1.1.2.** Синтез 16α-замещенных стероидов с насыщенной и аллильной боковой цепью. Ссылки: а [72], b [276], c [282].

Большое число примеров такого варианта алкилирования с использованием *n*-бутиллития в качестве основания приведено в патентах [282, 283] в качестве промежуточной стадии получения пентациклических стероидов, содержащих 16α,17α-сопряженный карбоцикл (схема d.1.1.1.3).



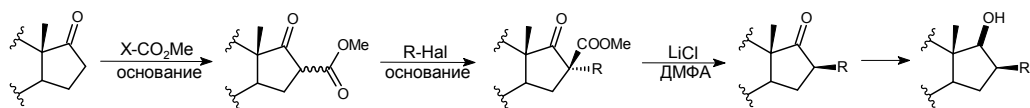
**Схема d.1.1.1.3.** Синтез аналогов эстрадиола, содержащих 16α,17α-сопряженный карбоцикл [283]

В патенте [131] описано двойное последовательное алкилирование 4-цианоэстра-1,3,5(10)-триен-17-она метилиодидом и 4-цианобензилбромидом в присутствии, соответственно, гексаметилдисилазидов лития и калия (LiHMDS, KHMDS). Характерно, что более объемный заместитель располагается в положении 16 $\alpha$  (схема d.1.1.1.4).



**Схема d.1.1.1.4.** Двойное последовательное алкилирование 4-цианоэстра-1,3,5(10)-триен-17-она [131]

Для получения 16 $\beta$ -замещенных эстранов используется предварительное алкоксикарбонилирование исходных 17-кетонов (реакция Кляйзена), что при последующем кислотном расщеплении 1,3-дикетоэфиров позволяет получить смеси с преобладанием 16 $\beta$ -эпимера. В качестве алкоксикарбонилирующего агента используется, как правило, диметилкарбонат [274, 275, 284, 285] при кипячении в ТГФ в присутствии гидрида калия в качестве основания, либо цианометилкарбоксилат [72, 276] в ТГФ в присутствии диизопропиламида лития (LDA) или гидрида калия. Алкилирование проводится алкилиодидами или активированными алкилбромидом под действием оснований – гидрида калия [276], LDA [72] или карбоната цезия [275] как в органических растворителях, так и в условия межфазного катализа [274, 284, 285]. Декарбоксилирование во всех описанных случаях осуществляется кипячением в системе хлорид лития – диметилформамид (схема d.1.1.1.5).



**Схема d.1.1.1.5.** 16-Алкоксикарбонилирование для получения 16 $\beta$ -замещенных стероидов

Среди способов введения 16-арильных заместителей следует упомянуть арилирование енола метилового эфира эстраона донорными арилгалогенидами в присутствии палладиевых комплексных катализаторов [286–288].

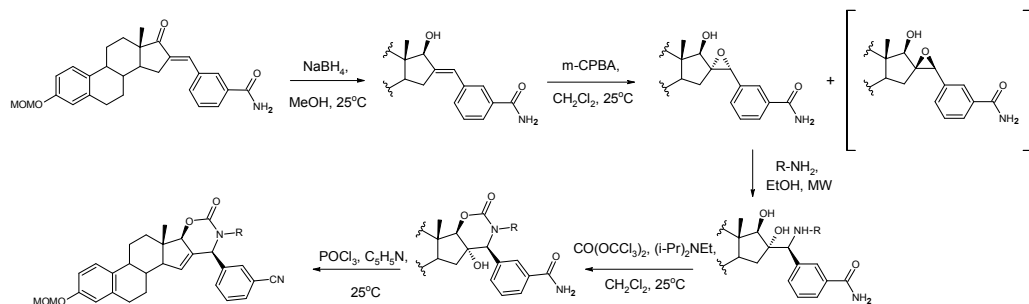
*d.1.1.2. Конденсации карбонильных соединений:*

***синтез 16-«илиденовых» производных и 16-алкоксикарбонильных соединений и некоторые их свойства***

В синтезе 16-карбопроизводных стероидов широко применяется альдольно-кетоновая конденсация (в варианте Кляйзена-Шмидта) и конденсация Кляйзена, в которой 17-кетостероид является метиленовой компонентой.

В литературе за рассматриваемый период описано получение 3-О-ацетил-16-метиленоэстрона с выходом 51% из 3-О-ацетилэстрона и параформальдегида кипячением в изоамиловом спирте в присутствии гидрохлорида диметиламина и синтез 16-изобутиленоэстрона с выходом 79% из эстрона и изомасляного альдегида под действием диизопропиламида лития в ТГФ [194]. Альтернативой классическому варианту альдольной конденсации для получения 16-метиленпроизводных является двухстадийный процесс, включающий взаимодействие эфира эстрона с тетраметилдиаминометаном в присутствии ацетилхлорида с последующим расщеплением промежуточного 16-диметиламинопроизводного кипячением в уксусном ангидриде, с общим выходом 70% [289].

Синтез 16-бензилиденовых производных эстранового ряда реакцией альдольно-кетоновой конденсации протекают довольно гладко, типичные выходы составляют 65–93% при кипячении смеси эстрона и соответствующего бензальдегида в этаноле с гидроксидом калия или натрия в течение нескольких часов [194, 272, 290, 291]. Аналогично был получен 16-(3-пиридил)метиленоэстрон с выходом 90% [194]. Предложена методика синтеза 16-бензилиденов в этиленгликоле, использующая в качестве основания н-бутил-тетраметилгуанидин [292]. Кроме того, предложены методы синтеза таких соединений, в том числе и эписмерного ряда с 13 $\alpha$ -конфигурацией, исходя из 16-метилено-17-кетостероидов [293] или из их трифлатов (трифлаты гидрокси-таутомерных форм 16-формилэстрона) [294] с использованием палладиевых металлокомплексных катализаторов. Восстановление и каталитическое гидрирование бензилиденов дает, соответственно, соединения с 17 $\beta$ - и 16 $\beta$ -конфигурациями [194, 272, 290, 291]. Использование 16-бензилиденовых стероидов позволяет получать биологически активные 16 $\beta$ -бензилстероиды последовательным восстановлением 17-кетогруппы и гидрированием бензилиденовой двойной связи [194, 272]. Такой путь позволяет избежать эписмеризации промежуточных кетонов и необходимости хроматографического разделения 16 $\alpha$ - и 16 $\beta$ -эписмеров. Также бензилилены используются для синтеза сложных гетеро- и полигетероциклических структур со стероидным фрагментом [273, 290, 295–299]. В качестве интересного примера химических превращений бензилиденов можно привести синтез производных эстрадиола с сопряженным 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -оксазиновым циклом – неэстрогенных ингибиторов 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы [273] (схема d.1.1.2.1).

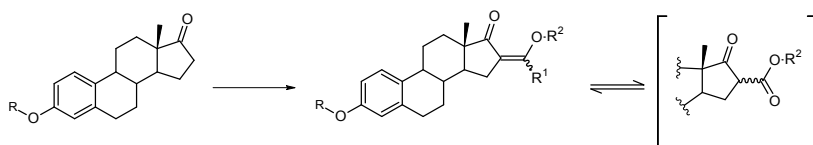


**Схема d.1.1.2.1.** Синтез 16β,17β-оксазиноновых производных эстрадиола [273]

Для получения кетонового или сложноэфирного фрагмента в 16-боковой цепи использовалась конденсация Кляйзена, примеры которой сведены в таблицу d.1.1.2.

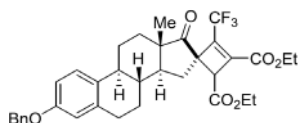
*Таблица d.1.1.2*

**Конденсация Кляйзена для модификации положения 16-производных эстрогена**



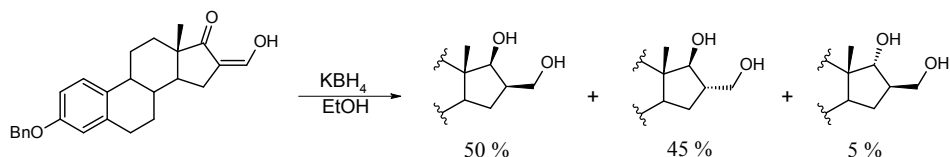
R	Реагент	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Условия	Выход	Ссылки
TBDMS	HCOOEt	H		MeONa, MeOH	98%	[300]
	CF <sub>3</sub> COOEt	CF <sub>3</sub>		<i>t</i> -BuOK, толуол, 25°C, 2 ч	100%	
	Pyr-3-COOEt	3-пиридил		<i>t</i> -BuOK, толуол, кипячение, 1.5 ч	77%	
	(COOEt) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	H	EtONa, толуол, 25°C, 2 ч	83%	
	CH <sub>3</sub> COOEt	CH <sub>3</sub>		<i>t</i> -BuOK, толуол + ДМСО, кипячение, 1 ч	63%	
Bn		H		<i>t</i> -BuOK, толуол, 25°C, 2.5 ч	86%	[281]
	HCOOEt	H	Et	1) NaH, ТГФ, 25°C, 3 ч 2) EtI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , ацетон, 25°C, 48 ч	43%	
		H	H	MeONa, бензол, 50°C, 4 ч	95%	
	CO(OMe) <sub>2</sub>			NaH, ТГФ, кипячение, 8 ч	81%	
THP		OH	Me	КН, ТГФ, кипячение, 3 ч	90%	[274, 285]
				КН, ТГФ, кипячение, 2.5 ч	90%	
Bn	NCCOOMe			LDA, ТГФ, -78°C до 25°C, 18 ч	60%	[276]

Получаемые конденсацией Кляйзена 16-замещенные производные эстро-на, содержащие 1,3-дикетоновый фрагмент, использовались как промежуточные соединения в синтезе 16 $\beta$ -алкилстероидов (см. выше), для ординарного построения сопряженных со стероидным ядром гетероциклов, а также других синтезов (см. ссылки в таблице d.1.1.2). Например, экзотический 16-спироциклобутен (рис. d.1.1.1) в виде смеси диастереомеров (9:1) был получен из 16-трифторацетилэстро-на реакцией с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты [302].



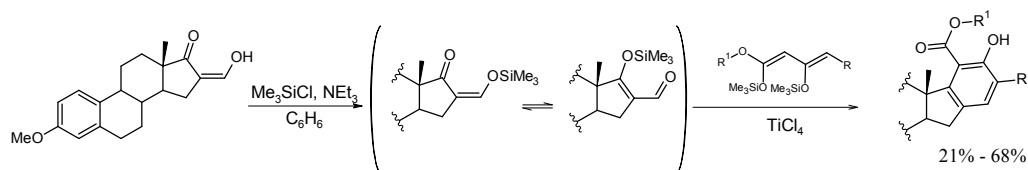
**Рис. d.1.1.1.** Продукт реакции 16-трифторацетилэстро-на с ацетилендикарбоксилатом [302]

Следует упомянуть, что при восстановлении 3-О-бензильового эфира 16-гидроксиметилиденэстро-на (16-формилэстро-на) боргидридом калия в этаноле кроме ожидаемых 16 $\alpha,\beta$ -эпимеров наблюдается также образование некоторого количества эпимерного 17 $\alpha$ -спирта [301, 303] (схема d.1.1.2.2).



**Схема d.1.1.2.2.** Пример неожиданной эпимеризации при восстановлении 16-гидроксиметилиденэстро-на

Еще одной примечательной особенностью 16-гидроксиметилиденэстро-на (16-формилэстро-на) является реакция его силиловых эфиров с 1,3-бис(триметил-силокси)бута-1,3-диенами, представляющими собой эквиваленты 1,3-дикарбо-нильных дианионов, позволяющая с высокой региоселективностью получать стероиды с дополнительным ароматическим кольцом D' [304].



**Схема d.1.1.2.3.** Циклоконденсация силилового эфира 16-гидроксиметилиденэстро-на с 1,3-бис(триметилсилокси)бута-1,3-диенами [304]



### d.1.1.3. Прочее

Кроме вышеперечисленных общих подходов к модификации 16-положения эстроновых стероидов в литературе описано несколько отдельных реакций модификации 16-го положения.

Так, бензиловый эфир эстрона под действием изоамилнитрита и третбутоксидка калия в третбутаноле с выходом 89% превращается в 17-кето-16-оксим [305, 306, 307], причем последний под действием треххлористого титана может давать 16-кето-17 $\beta$ -гидроксистероид с выходом 68% [307]; 17-тозилат метилового эфира эстрона (енольной формы) под действием света в присутствии 5 мол.% 9-флуоренона при комнатной температуре с выходом 67% изомеризуется в метиловый эфир 16-(4-толуолсульфонил)эстрона [308]. В патенте [309] приводится интересный пример аллильного окисления 17-метиленового производного эстрона системой SeO<sub>2</sub>-третбутилгидропероксид, с выходом 52% приводящего к 16 $\alpha$ -спирту, аналогичная реакция описана в [246].

Описан способ 16 $\beta$ -амидирования 3-О-бензилэстрадиола, через реакцию с трихлорацетонитрилом и N-иодсукцинимидом [310]. Промежуточный оксазолин не отличается высокой стабильностью и может быть гидролизован до 16 $\beta$ -аминостероида. В аналогичной схеме получения 16-йодидов продукт взаимодействия 3-защищенного эстрадиола с трихлорацетонитрилом подвергали воздействию (диацетоксиид)бензола и йодида натрия на свету [311].

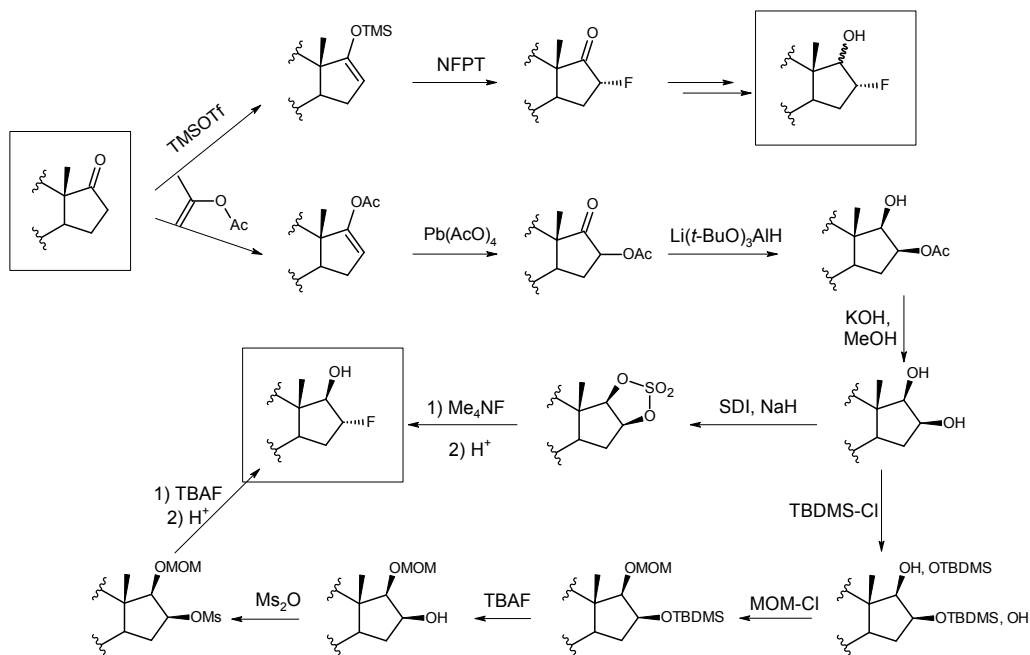
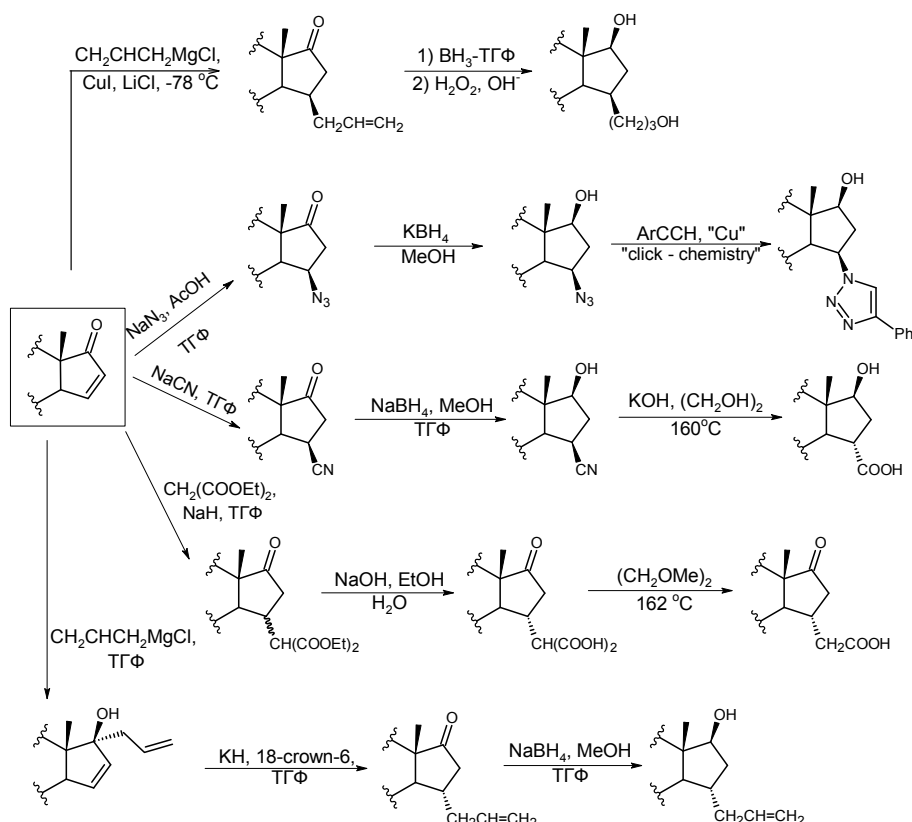


Схема d.1.1.3. Подходы к синтезу 16-<sup>18</sup>F-замещенных стероидов  
(по материалам [54, 312, 313])

Современные неинвазивные методы исследований в онкологии требуют разработки радиоактивно меченых соединений, максимально имитирующих природные биологически активные вещества. Одними из таких соединений являются  $^{18}\text{F}$ -замещенные эстрогены. Имеется несколько достаточно непростых подходов к их синтезу, показательных с точки зрения общей химии/стереохимии стероидов [54, 312, 313], которые резюмированы на схеме d.1.1.3.

### d.1.2. Замещение в положении 15, синтез $\Delta^{14}$ - и $\Delta^{15}$ -стероидов

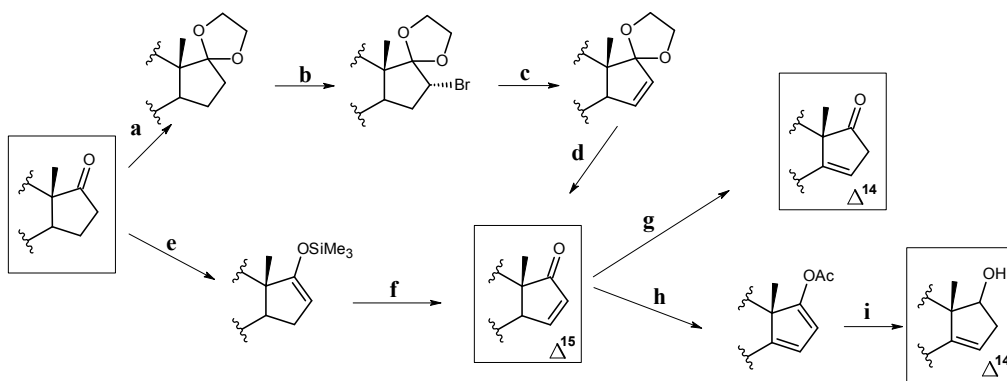
Введение заместителя в положение 15 осуществляется реакцией Михаэля сопряженного  $\Delta^{15}$ -17-кетона с различными нуклеофилами – аллилмагнигалогенидами, азидами, цианидами,  $\beta$ -дикетосоединениями, пропаргиловыми спиртами [184,314-317]. Первоначальные продукты замещения (кинетические) могут иметь 15 $\beta$ -конфигурацию, но часто претерпевают эпимеризацию в более стабильные 15 $\alpha$ -эпимеры [184, 315]. Также сообщалось об изомеризации  $\Delta^{15}$ -17 $\alpha$ -аллил-17 $\beta$ -гидроксистероидов в  $\Delta^{15}$ -15 $\alpha$ -аллил-17-кетостероиды под действием сильных оснований [184] (схема d.1.2.1).



**Схема d.1.2.1.** Синтез 15-замещенных стероидов с использованием реакции Михаэля и изомеризации  $\Delta^{15}$ -17 $\alpha$ -аллил-17 $\beta$ -гидроксиэстрадиола [184, 314, 316]

Кроме реактивов Гриньяра для получения 15-метилпроизводных описано использование триметилалюминия [182].

Для получения исходного сопряженного кетона в зависимости от дополнительных функциональных групп в исходном кетоне используются схемы бромирования-дегидробромирования 17-кеталей производных эстрона [318, 319] либо новая схема – окисление ацетатом палладия (II) 17-силилового эфира енола эстрона [182] (схема d.1.2.2).



#### Схема d.1.2.2. Обобщенная схема синтеза $\Delta^{15}$ - и $\Delta^{14}$ -стероидов

Реагенты и условия: а) этиленгликоль,  $\text{Py} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{PhMe}$  [318] или этиленгликоль,  $\text{HC(OEt)}_3$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [319]; б)  $\text{PhNMe}_3\text{Br}_3$ , ТГФ; в)  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{PhH}$  [318] либо  $t\text{-BuOK}$ , ксилол [319]; д)  $\text{TsOH}$ , ацетон/вода,  $25^\circ\text{C}$ ; е)  $\text{LDA}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , ТГФ; ф)  $\text{Pd(OAc)}_2$ , ацетонитрил, дихлорметан [182]; г)  $\text{TsOH}$ , бензол, кипячение [318,319]; х) изопропилацетат,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsOH}$ ; и)  $\text{NaBH}_4$ , этанол, вода, ТГФ [319].

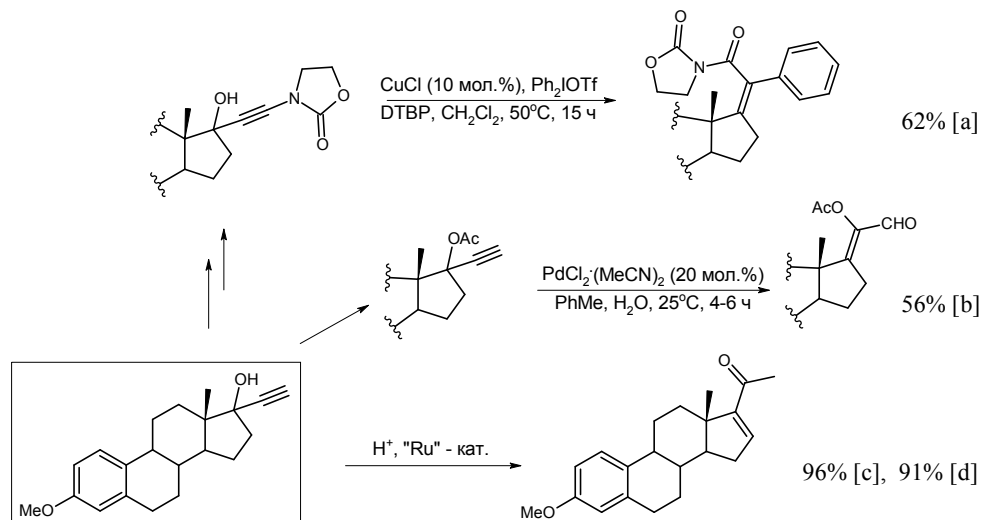
Совсем недавно предложено использовать реакции  $\alpha,\beta$ -окисления насыщенных циклических кетонов каталитической системой на основе комплексов цинка и палладия с последующим сопряженным 1,4-присоединением алкил-, винил- и арил(гетерарил)-купратов «*one pot*» [320]. При этом оказывается доступным получение не только  $\beta$ -замещенных кетонов (основной «открывающий» процесс нуклеофильного присоединения по Михаэлю), но и введение заместителя в  $\alpha$ -положение кетона («закрывающая» электрофильная стадия присоединения по Михаэлю).

### d.1.3. Замещение в положении 17

#### d.1.3.1. Катализируемые перегруппировки Рупе и Мейера-Шустера этинилэстрадиола

Перегруппировки Рупе и Мейера-Шустера представляют собой изомеризацию пропаргильных спиртов в соответствующие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбонильные соединения – альдегиды и кетоны, в зависимости от структуры исход-

ного соединения, и являются кислотнo-катализируемыми аналогами реакции Фаворского. В последние годы были разработаны каталитические системы, которые показали свою потенциальную применимость для модификации таких стероидов, как местранол (метильный эфир этинилэстрадиола) – содержащих фрагмент пропаргилового спирта [271, 321–323] (схема d.1.3.1).



**Схема d.1.3.1.** Некоторые приложения перегруппировок Мейера-Шустера и Рупе на примере этинилэстрадиола. Ссылки: а [271], b [321], с [322], d [323]

В литературе описан двухстадийный синтетический эквивалент перегруппировки Мейера-Шустера, позволяющий превратить местранол в соответствующий  $\Delta^{16}$ -17-ацетилстероид с общим выходом 75% и без использования сложных катализаторов: на первой стадии проводится дегидратация трихлорфосфатом в пиридине, затем раствор полученного при этом  $\Delta^{16}$ -17-этинилстероида в муравьиной кислоте подвергают микроволновому облучению в закрытом сосуде [324].

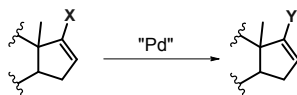
### **d.1.3.2. Реакции 16-ен-17-оловых эфиров, $\Delta^{16}$ -17-иодидов**

Для модификации 17-положения стероидного ядра в последнее время все больше используются методы металлокомплексного катализа. Наиболее распространенными субстратами для каталитического кросс-сочетания являются  $\Delta^{16}$ -17-иодиды и трифлаты. Некоторые параметры таких реакций сведены в таблицу d.1.3.2. Способы получения соответствующих иодидов и трифлатов приведены в источниках и, как правило, основаны либо на обработке 17-гидразонов иодом в присутствии основания (триэтиламин, тетраметилгуанидин), либо на реакции 17-кетонa (через енолы) с ангидридом трифторметансульфоновой

кислоты (сильноосновные пиридины, триэтиламин в качестве оснований) или N,N-бис(трифторметансульфон)фенилимидом в присутствии гексаметилдисилазидов щелочных металлов. Например, для синтеза  $\Delta^{16}$ -17-иодидов из 13-эпиэстрона использовалась схема, включающая промежуточный синтез 17-гидразона, который затем вводился в реакцию с йодом в присутствии тетраметилгуанидина с выходом 82% [325].

Таблица d.1.3.2

Реакции  $\Delta^{16}$ -17-иодидов и трифлатов – производных эстрона



X	Y	Реагенты	Катализатор и условия	Выход	Ссылки
		CO (1 атм.), 4-амино-1,2,4-триазол	Кат. система 1*, ДМФА, 70°C, 24 ч	67%	[326]
	-CO-NH(OMe)	CO (1 атм.), NH <sub>2</sub> OMe	Кат. система 1, ДМФА, 60°C, 4-6 ч	93%	
	-CO-N(Me)OH	CO (1 атм.), NH(Me)OH	Кат. система 1, ДМФА, 60°C, 4-6 ч	78%	[327]
	-COO-NHMe		Кат. система 1, толуол, 60°C, 4-6 ч	33%	
	-CONH <sub>2</sub>	CO (6 атм.), NH <sub>2</sub> COOH·NH <sub>3</sub>	Кат. система 1, 1,4-диоксан, 8 ч	80%	[328]
-I	-CONHCH <sub>2</sub> -crown	CO (1 атм.), 2-(аминометил)-15-краун-5 <sup>(a)</sup> или 2-(аминометил)-18-краун-6 <sup>(b)</sup>	Кат. система 1, ДМФА, 50°C, 6 ч	82% <sup>(a)</sup> 93% <sup>(b)</sup>	[329]
		CO (1 атм.), $\alpha$ -амино- $\beta$ -лактам <sup>(a)</sup> или <sup>(b)</sup>	Кат. система 1, 1,4-диоксан, 100°C, 8 ч	71% <sup>(a)</sup> 68% <sup>(b)</sup>	[330]
	-COPh	CO (1 атм.), NaBPh <sub>4</sub>	Кат. система 1, толуол, 90°C, 6-8 ч	88%	[331]
	-CHO	CO (1 атм.), Bu <sub>3</sub> SnH	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> <sup>(a)</sup> или dppd <sup>(b)</sup> толуол, 50°C, 8 ч	59% <sup>(a)</sup> 75% <sup>(b)</sup>	[332]
	-CHCH <sub>2</sub>		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , толуол, 100°C	–	[333]
		Bu <sub>3</sub> SnCHCH <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , LiCl, ТГФ, кипячение, 2 ч	79%	[334]

X	Y	Реагенты	Катализатор и условия	Выход	Ссылки
-OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> (OTf)	-H	HCOOH	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub> , ДМФА, 25°C, 12 ч	85%	[130]
	-Ar	ArB(OH) <sub>2</sub> (Ar: Ph, 3-пиридил, 4-пиридил, 4-изохинолил, 5-изохинолил) (4-(2-замещенные пиридины))	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , ТГФ/вода, 60°C	73–84%	[91]
				53–90%	[335]
	-CC-R (14 примеров)	HCC-R	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , AgOAc, ( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NEt, ДМФА, 80°C, 15-30 мин	93–96%	[336]

\* Кат. система 1: Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>.

Интересно, что в примере [333] реализована «*One pot*» реакция кросс-сочетания, где полученное винильное производное не выделяется, а сразу утилизируется в 2+4 циклоприсоединении с диэтилазодикарбоксилатом. При этом циклоприсоединение не стереоселективно.

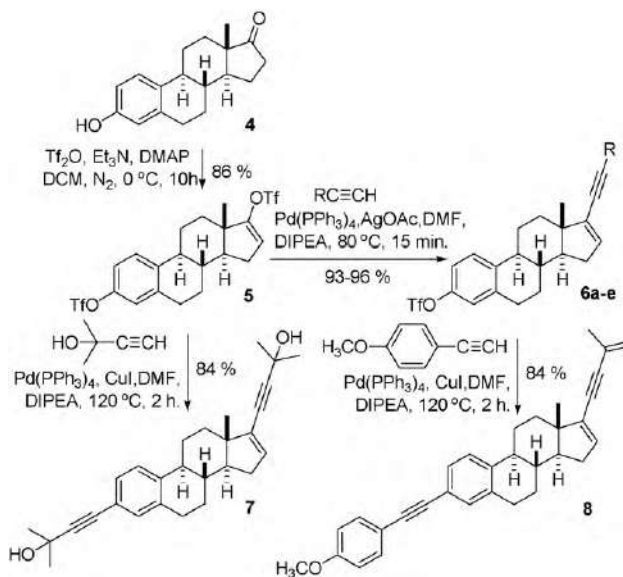
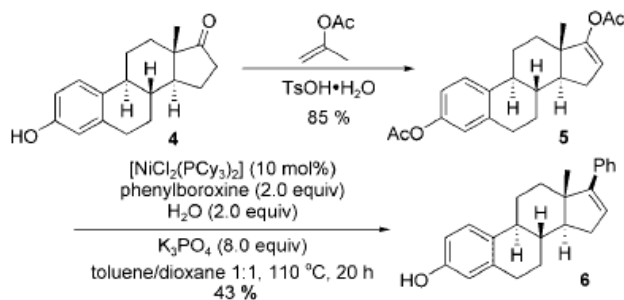


Схема d.1.3.2.1. Пример селективности каталитической системы с ацетатом серебра в реакции Соногаширы на примере бис-трифторметансульфонового эфира эстрона [336]

Показательный пример региоселективности реакции кросс-сочетания бис-трифлата эстрона в зависимости от металла-сокатализатора приводится в статье [336]. Йодистая медь приводит к обоюдному замещению трифлата на алкинильный остаток, тогда как ацетат серебра позволяет заместить винильный трифлат, оставляя арильный трифлат без изменений (схема d.1.3.2.1). Там же приводится пример оптимизации синтеза самих  $\Delta^{16-17}$ -трифторметансульфонатов из метилового эфира эстрона.

Большое число примеров арилирования  $\Delta^{16-17}$ -трифлатов приводится в патенте [337].

В реакции Сузуки-Мияуры для арилирования  $\Delta^{16-17}$ -ацетатов использовались никелевые катализаторы [338].

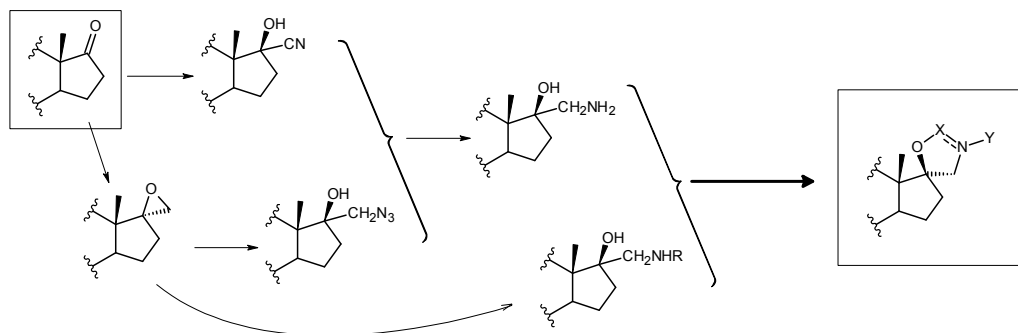


**Схема d.1.3.2.2.** Синтез  $\Delta^{16}$ -17-ацетата эстрона и его использование в никель-катализируемой реакции Сузуки-Мияуры [338]

Описано также катализируемое комплексами кобальта (II) 17-арилирование арилцинкпивалатами [339] и катализируемое комплексами хрома (II) 17-алкилирование реактивами Гриньяра [340]  $\Delta^{16}$ -16-карбометокси-17-ацетатов, полученных из продукта конденсации Кляйзена метилового эфира эстрона и диметилкарбоната.

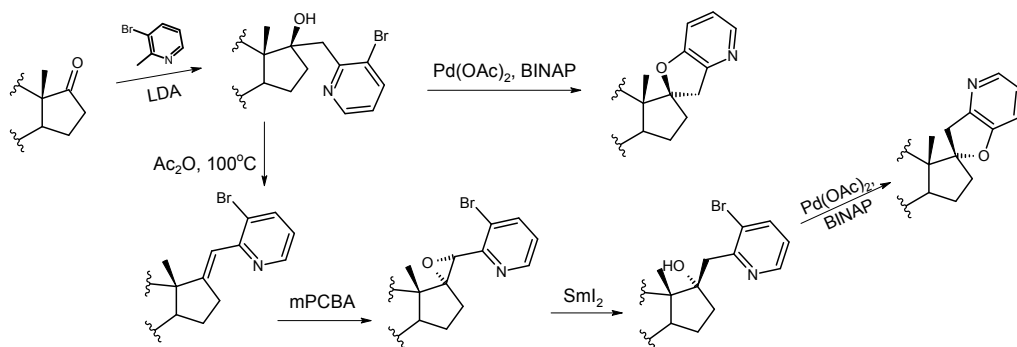
### d.1.3.3. 17-Спиростероиды

Большинство описанных за последние 20 лет реакций синтеза 17-спиро-гетеропроизводных эстранов так или иначе базируется на разработке 17-гидрокси-17-аминометильного фрагмента в молекуле стероида (схема d.1.3.3.1). Такой фрагмент может быть получен восстановлением 17-циангидрина [341], нуклеофильного раскрытия 17-спирооксиранового фрагмента аминами [342] или азидом с последующим восстановлением [343]. При этом сама методика синтеза исходного оксирана из эфиров эстрона за свою историю практически не изменилась и представляет метилирование карбонильных соединений илидами серы по Кори-Чайковскому [343, 344].



**Схема d.1.3.3.1.** Стратегии синтеза 17-спиро-оксазино- и -оксазолостероидов

Поскольку образование 17-оксиранов в ряду стероидов с природной 13 $\beta$ -конфигурацией происходит с высокой стереоселективностью, для синтеза 17-эпимерных продуктов используются обходные пути, позволяющие обратить конфигурацию 17-центра. Наглядным примером синтеза набора эпимерных спирогетероциклов является работа [345] (схема d.1.3.3.2).

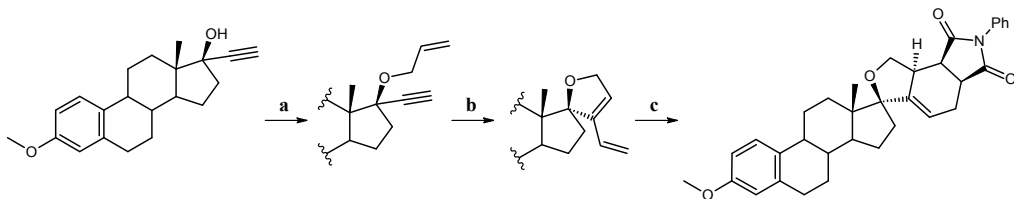


**Схема d.1.3.3.2.** Синтез эпимерных 17-спирофурапиридинов [345]

В патенте [61] описано несколько примеров синтеза 17-спиролактонов, базирующихся на нуклеофильном присоединении терминальных ацетиленов, содержащих защищенную концевую гидроксильную группу, по 17-кетогруппе стероида, с последующим гидрированием тройной связи, снятием защиты и окислением спирта в карбоновую кислоту и внутримолекулярной этерификацией 17-гидроксила.

Этерификация местранола терминальными непредельными спиртами и последующий метатезис позволили получить с приемлемым выходом 17-спиростероиды, содержащие полезный 1,3-диеновый фрагмент [346] (схема d.1.3.3.3).





**Схема d.1.3.3.3.** Синтез и использование полученного из местранола 17-спиростероида в реакции Дильса-Альдера [346]

Реагенты и условия: а) NaH, аллилбромид, ДМФА, 25°C, 66%; б) катализатор Граббса II, толуол, MW, 120°C, 70%; в) фенилмалеимид, MW, 150°C, 83%.

**d.1.3.4. Основные реакции 17-кетогруппы производных эстрона и их особенности, прочие реакции**

Реакции 17-кетогруппы производных эстрона достаточно тривиальны – это типичные реакции нуклеофильного присоединения и нуклеофильного присоединения-отщепления: восстановление, восстановительное аминирование, присоединение реактивов Гриньяра, цианидов, синтез оксимов и гидразонов, реакция Виттига. Поскольку в литературе описано огромное их количество, здесь приводятся только отдельные примеры, дающие представление о текущем состоянии и проблематике исследований, затрагивающих реакции 17-кетогруппы.

В стероидах с природной 13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -конфигурацией, как правило, атака нуклеофила происходит с наименее затрудненной  $\alpha$ -стороны, соответственно, продукты восстановления, присоединения реактивов Гриньяра и цианидов, восстановительного аминирования имеют 17 $\beta$ -ОН- или 17 $\beta$ -NH-конфигурации. Однако заместители в 16( $\alpha$ )-положении, особенно способствующие енолизации 17-кетона, снижают стереоселективность восстановления [301, 324, 347] и делают стереохимический результат более зависимым от природы восстановителя [54, 348]. То же касается и реакции этилирования [349] – наличие 16 $\alpha$ -гидроксильной группы приводит к образованию смеси 17-эпимеров, причем соотношение изменяется в зависимости от использования литий- или магний ацетиленида.

Определенная стерическая затрудненность 17-карбонильной группы обуславливает ее меньшую активность в реакциях с нуклеофилами. Так, если реакция тозилгидразона с цикlopentanоном при кипячении в этиловом спирте проходит за считанные минуты, то для получения такого гидразона из метилового эфира эстрона требуется несколько часов<sup>2</sup>. Эта же причина, вероятно, приводит к неоднозначным результатам реакций магний- и литийорганических соединений с производными эстрона: кроме прямых стерических препятствий, нуклеофильным реакциям с сильноосновными реагентами препятствует енолизация

<sup>2</sup> По данным авторов.

кетона, которую не всегда можно преодолеть даже с использованием популярных сейчас церийорганических реагентов [350]. Так, описано достаточно большое число эффективных синтезов с относительно малообъемными и малоосновными алкинами в различных условиях: триметилсилилацетиленидом лития [199, 349, 351–354]; функционализированными терминальными алкинами в метаноле с гидроксидом калия или натрия [355, 356], этоксидом калия [357], или в инертных растворителях с бутиллитием, гексаметилдисилазидом или диизопропиламидом лития [358–364]; простыми алкинилмагнийгалогенидами [266, 295, 365, 366]. Из метилового эфира эстрадиола, *трет*-бутилата калия и ацетилена в ТГФ был получен местранол с выходом 98% [367]. В то же время, примеры реакций 17-оксостероидов с достаточно основными и объемными ариллитиевыми или арилмагниевыми соединениями ограничены по своему числу, по разнообразию арильных фрагментов, выходы и воспроизводимость реакций, как правило, не высоки. Были предложены методики присоединения ариллитиевых соединений в присутствии эфирата трехфтористого бора [368], ТМЭДА [369], которые не нашли особого распространения, и по своим результатам не превзошли стандартные процедуры [278, 370]. Примечательно, что аналог метилового эфира эстрона, несущий дополнительную 16-оксимную группу, в реакции с фениллитием образует 17 $\alpha$ -фенильный продукт с выходом 69%, что не хуже указанных выше результатов для самого метилового эфира эстрона [371]. Использование магнийорганического соединения в аналогичном случае дает несколько худший, но приемлемый для подобного опыта результат 56% [372].

При получении 17-бензильных производных кроме классической реакции Гриньяра [278, 350] из-за трудности получения индивидуальных металлоорганических соединений применяется реакция Барбье с использованием солей ртути и самария [350]. Прочие первичные алкил- и аллиллитиевые и магниевого соединения используются весьма широко, как правило, с неплохими выходами. Что касается малораспространенных реакций вторичных литийалкилов (реакций третичных не описано), то обязательно следует упомянуть исследование реакции метилового эфира эстрона с изомерами бутиллития в присутствии хлорида церия [373].

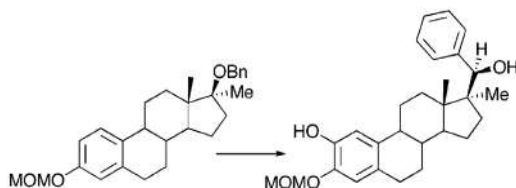
Только в качестве примера типичных синтезов и использования винил- и аллилмагнийбромидов можно привести работы [374, 375], где вводимый алкеновый фрагмент служит узлом для создания конъюгатов стероидов.

Синтезы и применение 17-алкилиденостероидов широко представлены в работах [84, 376–380] и ими не ограничиваются. Как правило реакцией Виттига получают 17-метилено- и 17-этилено-стероиды, но есть примеры использования и длинноцепочечных реагентов Виттига [71, 381]. Метиленовый фрагмент, содержащий акцепторные группы (циано-, карбокси-), вводят с помощью соответствующих диэтилфосфонатов – например, диэтилцианометилфосфоната

и диэтилкарбэтоксиметилфосфоната [382, 383]. В статье [376] описан эффективный синтез 2-замещенных Z- и E-17-циано(алкил)метиленовых и дицианометиленовых эстратриенов и соответствующих 17β-циано(алкил)метил- и 17β-дицианометилэстратриенов, в т.ч. с использованием диэтилцианометилфосфоната (реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса). Их сернистые и нитро-аналоги рассматриваются в работе [377]. Продукты, отличные от самого метилидена, в реакциях получают в виде смесей Z- и E-изомеров.

Из экзотических продуктов метилирования можно упомянуть 17-(диформметилено)эстрон, получаемый по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса из 3-защищенного эстрона и диэтилдиформметилфосфоната [384,385].

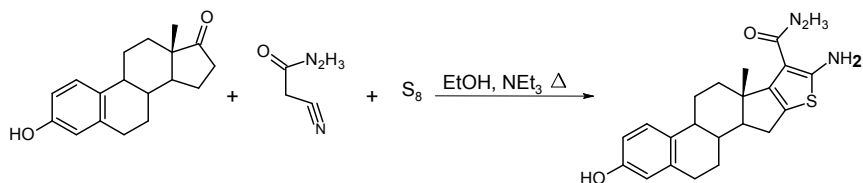
Из прочих модификаций 17-положения эстроновых стероидов следует упомянуть перегруппировку Виттига 17-метил-17-бензилового эфира с выходом 70% при попытке гидроксирования 2-положения с использованием *втор*-бутиллития и получение 17-дифторпроизводных эстрадиола и 2-метоксиэстрадиола реакциями последних с [бис-(2-метоксиэтил)амино]сульфотрифторидом (BEAST) с выходами 30 и 19%, соответственно [75].



**Схема d.1.3.4.** Гидроксирование 3-метоксиметил-17α-метил-17β-бензилокси-эстра-1,3,5(10)-триена, сопровождаемое перегруппировкой Виттига бензилового эфира под действием *втор*-бутиллития [75]

#### **d.1.4. Реакции, затрагивающие одновременно несколько положений в кольце D**

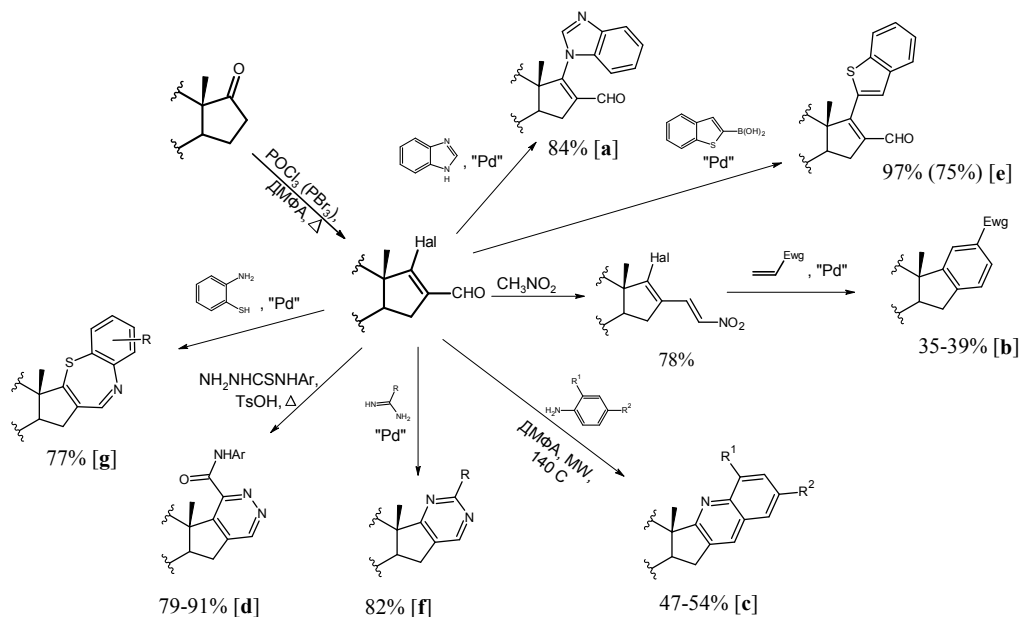
Среди реакций, вносящих одновременные изменения сразу в нескольких положениях стероидного ядра, наибольшее распространение в последние десятилетия получила реакция Вильсмейера-Хаака, имеющая большое прикладное значение для синтеза сопряженных со стероидным ядром гетероциклов. Кроме нее можно обратить внимание на гораздо более редкие примеры реакций циклоприсоединения, как правило, также затрагивающие 16 и 17 положения стероида. Несколько выбивается из этого ряда реакция Гевальда, где стероид используется в качестве кетонного компонента, и которую, если рассматривать ее механизм, можно отнести скорее к реакциям активированных 17-алкилиденостероидов. Один единственный ее пример внесен в данный раздел с учетом «одностадийности» и определенного родства с реакцией Вильсмейера-Хаака, в том числе направленности на синтез стероидных гетероциклических соединений [386].



**Схема d.1.4.** Эстрон в качестве карбонильного компонента в реакции Гевальда [386]

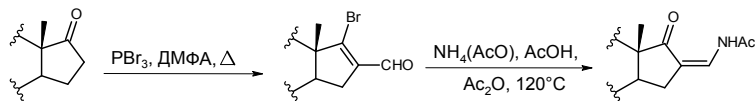
#### d.1.4.1. Реакция Вильсмейера-Хаака

Реакция Вильсмейера-Хаака эстрона или его метилового эфира проходит в своем классическом варианте с хорошими выходами (60% – 80%) и используется для получения 16,17-замещенных стероидов [127, 387] либо стероидов, содержащих сопряженный 16,17-гетероцикл, как «классическими» методами [388, 389], так и с использованием палладиевых катализаторов [390–392]. При этом используются как 17-бром, так и 17-хлорзамещенные стероиды.



**Схема d.1.4.1.1.** Приложения реакции Вильсмейера-Хаака для получения модифицированных стероидов. Ссылки: а [127], b [387], c [388], d [389], e [390], f [391], g [392]

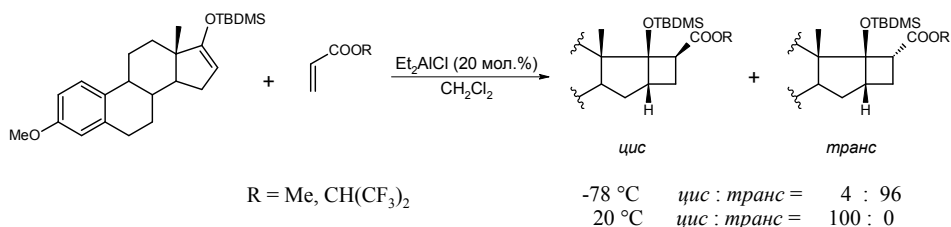
$\Delta^{16}$ -17-Бром-16-карбальдегид при кипячении с уксусом аммония, уксусной кислотой и уксусным ангидридом с выходом до 83% дает 17-кето-16-метилендиамид [393].



**Схема d.1.4.1.2.** Синтез 17-кето-16-метилендиацетамида [393]

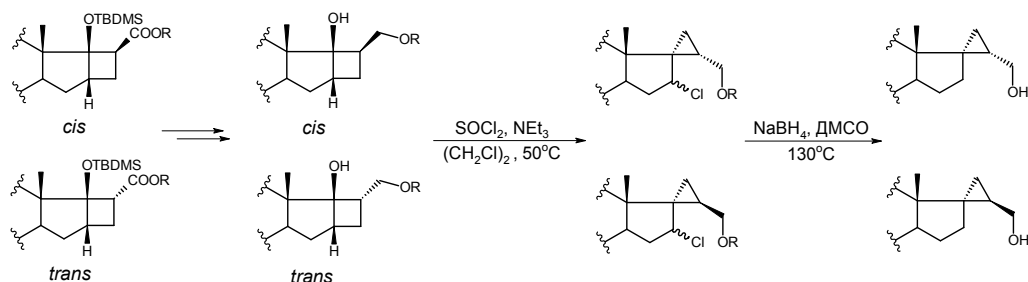
#### d.1.4.2. Реакции циклоприсоединения

В разделе d.1.1.1 (схема d.1.1.1.3) уже упоминались способы последовательного построения 16,17-сопряженных карбоциклов последовательным алкилированием по 16-положению с дальнейшим замыканием цикла в положение 17. Здесь же описываются случаи одностадийного формирования таких структур. Авторы [394, 395] описывают необычные продукты присоединения акрилатов к силиловым эфирам енолятов 17-кетостероидов в присутствии диэтилалюминийхлорида. Вместо ожидаемого алкилирования положения 16 происходит формирование изомерных циклобутанов, чья структура сильно зависит от условий реакции (схема d.1.4.2.1).



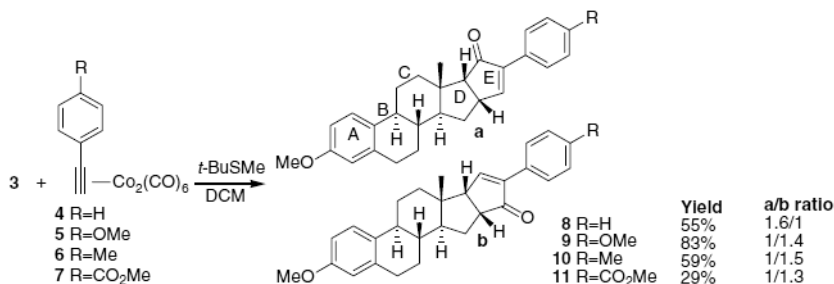
**Схема d.1.4.2.1.** Et<sub>2</sub>AlCl-катализируемое [2+2]-циклоприсоединение акрилатов к Δ<sup>16</sup>-17-силиловым эфирам [394, 395]

Получаемые циклобутановые производные могут изомеризоваться в 17-спироциклопропаны (схема d.1.4.2.2).



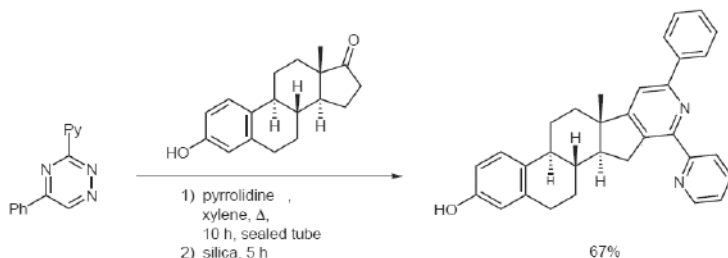
**Схема d.1.4.2.2.** Изомеризация 16,17-циклобутанов [394, 395]

Сообщалось об использовании межмолекулярной реакции Посона-Ханда для построения 16,17-сопряженного дополнительного цикла на основе молекулы метилового эфира эстрона [396,397] (схема d.1.4.2.3).



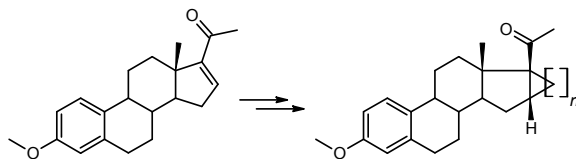
**Схема d.1.4.2.3.** Синтез пентациклических стероидов из метилового эфира эстрона и арилацетиленов по реакции Посона-Ханда [396, 397]

Необычная реакция полиазагетероциклов, содержащих 1,2-азиновый фрагмент в качестве синтона гетеродиена в реакции Дильса-Альдера, позволила получить необычный D'-гетеростероид [398].



**Схема d.1.4.2.4.** Синтез пентациклического D'-гетеростероидов из эстрона и скрытого гетеродиена – 5-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазина [398]

Более общий подход, как это видно из многих примеров данной монографии, – создание в молекуле стероида фрагмента, подразумевающего множественные пути его модификации. Например, описан синтез ряда 3-метокси-17-ацетил- и формилэстра-1,3,5(10),16-тетраенов с природной 13 $\beta$ - и эпимерной 13 $\alpha$ -конфигурациями, в котором кроме функциональной группы в боковой 17-цепи присутствует активируемая этой группой сопряженная 16,17-двойная связь [399,400]. Благодаря этому, полученные соединения удалось ввести в целый ряд превращений, включая реакцию Дильса-Альдера и, в конечном итоге, получить набор целевых биологически активных соединений [401, 402] (схема d.1.4.2.5).



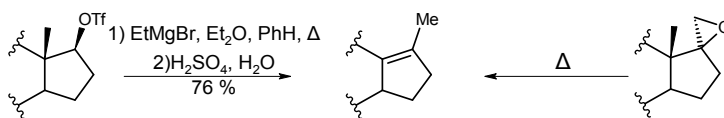
**Схема d.1.4.2.5.** Реакции циклоприсоединения  
3-метокси-17-ацетилэстра-1,3,5(10),  
16-тетраенов [401]

Реагенты и условия:  $n=4$ : а) бутadiен,  $\text{AlCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ;  
б)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , 1 атм,  $25^\circ\text{C}$  (56%);  $n=1$ :  $(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$  (59%);  $n=0$ :  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , 1 атм,  $25^\circ\text{C}$  (91%)

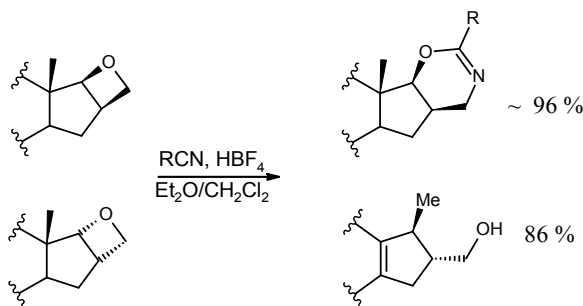
При этом в ряду 13 $\beta$ -стероидов присоединение по двойной связи происходит стереоспецифично.

#### d.1.4.3. 18-Нор- и 18-модифицированные стероиды

Известно несколько примеров миграции 18-метильной группы в положение 17. Так, обработка 17 $\beta$ -трифлата защищенного 2-метоксиэстрадиола этилмагнийбромидом с выходом 79% приводит к 17-метилгона-1,3,5(10),13(17)-тетраену [341]. Это же соединение является основным продуктом пиролиза 17-спирооксирана [403] (схема d.1.4.3.1). В то же время обработка 16,17-оксетанов фторборной кислотой в ацетонитриле дает совершенно разные результаты для разных эпимеров [404] (схема d.1.4.3.2).

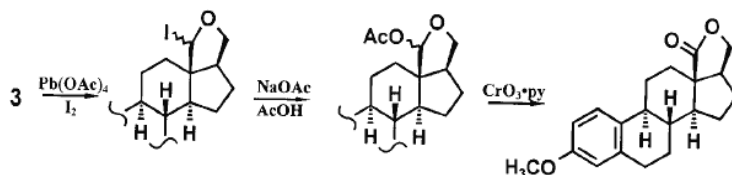


**Схема d.1.4.3.1.** Получение 17-метилгона-1,3,5(10),13(17)-тетраена [341, 403]



**Схема d.1.4.3.2.** Обработка эпимерных 16,17-оксетанов  
фторборной кислотой в ацетонитриле [404]

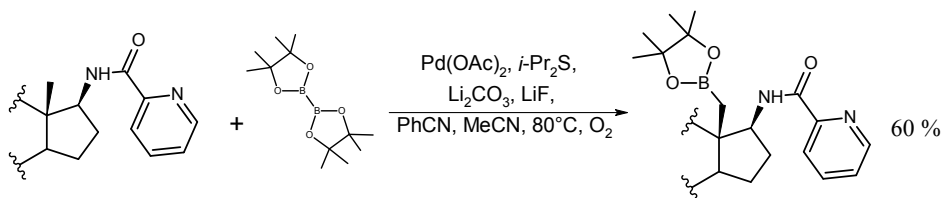
Последовательная обработка 17β-гидроксиметил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триена системой йод/тетраацетат свинца, ацетатом натрия в уксусной кислоте и оксидом хрома (VI) в водном пиридине позволила получить лактон – производное эстратриен-13-карбоновой кислоты с общим выходом 73% [404], что служит неплохим способом активации 18-метильной группы стероида.



#### Схема d.1.4.3.3 Получение 18,20-лактона

17β-гидроксиметил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-13-карбоновой кислоты [403]

Введение в молекулу стероида групп, способных хелатировать ион переходного металла – катализатора, дает новые возможности модификации соседних участков стероидного скелета. Так, описано введение борорганического фрагмента в 18-положение 17-(2-пиридилкарбоксамидо)-эстра-1,3,5(10)-триена с использованием палладиевого катализатора (схема d.1.4.3.4) [405], а также каталитическое алкилирование и карбонилирование 18-положения 17-(2-(6-ацетамидометил)пиколиловых) эфиров эстрадиола [406].



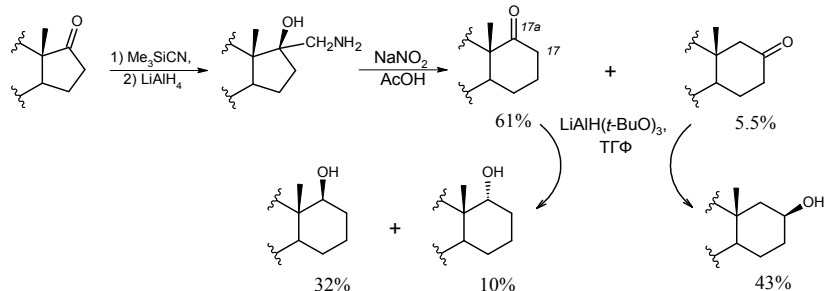
#### Схема d.1.4.3.4. Борилирование C18-фрагмента [405]

### d.1.5. Реакции модификации стероидного скелета, протекающие без формального разрыва кольца D

#### d.1.5.1. Синтез D-гомостероидов и D-гомо-гетеростероидов

Классической реакцией Тиффено-Демьянова 17β-гидрокси-17α-метиламино-производного 2-метоксиэстрадиола с нитритом натрия в кислой среде были получены изомерные 17α- и 17-кетоны с расширенным кольцом D (D-гомостероиды) в соотношении приблизительно 11 : 1 [341]. Примечательно их поведение при последующем восстановлении третбутоксисиланом лития: из 17α-кетона образуется смесь 17αβ-гидрокси- и 17αα-гидроксипроизводных в соотношении 3 : 1, а при восстановлении 17-кетона был выделен только 17β-спирт.

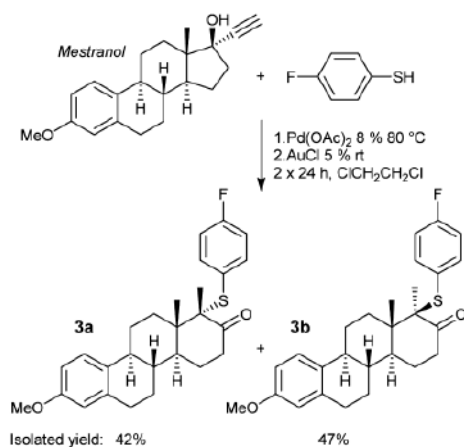




**Схема d.1.5.1.1.** Гомологизация кольца D реакцией Тиффено-Демьянова и стереохимические особенности восстановления полученных кетонов [341]

В работе [407] для гомологизации кольца D эстрона применяли литиевую соль триметилсилилдиазометана и получили строго 17a-эстрон с выходом 86%. Триметилсилилдиазометан в присутствии трифлата скандия дает несколько худшие результаты – из реакционной смеси с выходами 68% и 22% были выделены, соответственно, 17a- и 17-кетоны [408].

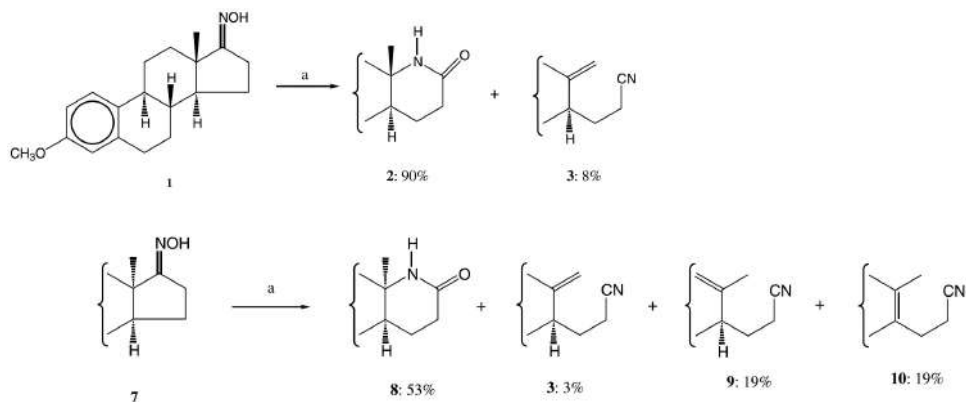
Каталитическая система на основе ацетата палладия и хлористого золота позволила провести гомологизацию местранола с одновременным введением тиоэфирного фрагмента [409] (схема d.1.5.1.2).



**Схема d.1.5.1.2.** Гомологизация местранола с введением тиоэфирного фрагмента [409]

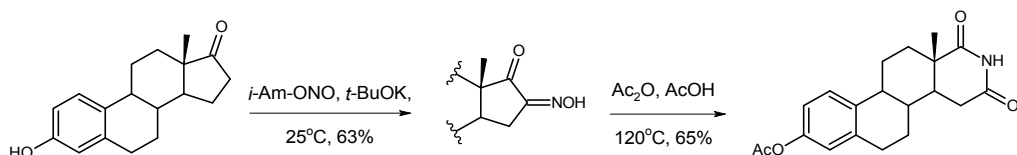
Для модификации кольца D используются также методы расширения цикла с внедрением гетероатома. Наиболее показательным примером является перегруппировка Бекмана 17-оксимонов эстрона. Так, перегруппировка оксима самого эстрона под действием тионилхлорида в диоксане дает 17-кето-17a-азастероид с выходом 56% [410]. Реакция же оксима метилового эфира эстрона с тозилхлоридом в пиридине приводит к соответствующему лактаму с выходом 90% [411].

При этом наблюдаются серьезные различия в поведении стероидов с природной  $13\beta$ -конфигурацией и  $13\alpha$ -стероидов. В случае последних образуется гораздо больше продуктов расщепления цикла D [411] (схема d.1.5.1.3).



**Схема d.1.5.1.3.** Особенности перегруппировки Бекмана 17-оксимов  $13\beta$ - и  $13\alpha$ -стероидов [411]

Еще один пример [412] включает синтез 16-оксима из эстрона под действием *трет*-бутилата калия и изоамилнитрита, кипячение полученного соединения в смеси уксусной кислоты и ангидрида дает имид – продукт перегруппировки Бекмана – с выходом 65% (схема d.1.5.1.4).

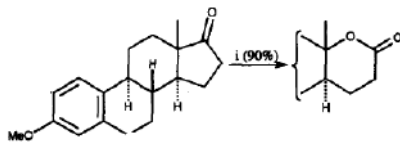


**Схема d.1.5.1.4.** Перегруппировка Бекмана 16-оксима-17-кетостероида [412]

Предложена методика трансоксимирования кетонов сульфонилоксиоксимами с последующей перегруппировкой Бекмана [413].

Также для синтеза D-гомогетеростероидов используются методы металлокомплексного катализа. Например, полученный окислением эстриола 16-кето-эстриол с хорошими выходами может быть превращен в 16-кето-17 $\alpha$ -азастероид в системах с платиновыми и иридиевыми катализаторами [414].

Кроме этого описано эффективное окисление метилового эфира эстрона по типу реакции Байера-Виллигера системой  $\text{PhSeOH-H}_2\text{O}_2$  в ТГФ [415] (схема d.1.5.1.5) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  в эфире в присутствии эфирата трехфтористого бора [416].



**Схема d.1.5.1.5.** Окисление метилового эфира эстрона бензолпероксоселенистой кислотой [415]

#### **d.1.5.2. 13-Эпистероиды**

Описан метод получения метилового эфира 13 $\alpha$ -эстрона (или 13-эпи-эстрона) изомеризацией его 13 $\beta$ -эпимера кипячением в уксусной кислоте с *орто*-фенилендиаминем [417]. В настоящее время он является ключевым для синтеза 13 $\alpha$ -стероидов.

Функциональная идентичность структурных фрагментов природного и 13-эпи-рядов эстранных стероидов обуславливает сходство химических свойств, а стало быть, и реакций этих соединений. Однако, изменение пространственной структуры по сравнению с природным 13 $\beta$ -рядом оказывает влияние на стабильность интермедиатов и, в еще большей степени, на стереохимический контроль реакции, что в итоге приводит как минимум к новой стереоселективности, а с практической стороны – получению сложных и трудно разделяемых смесей диастереомеров.

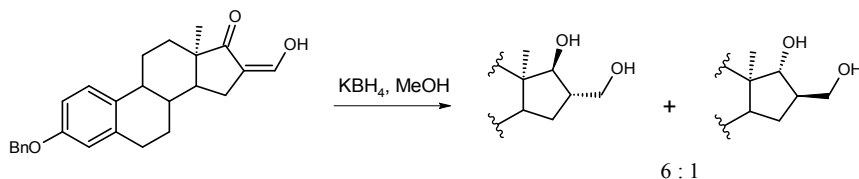
В настоящем разделе дается краткий обзор отличий химического поведения 13-эпистероидов от их аналогов с природной конфигурацией.

Выше отмечалась разница в продуктах перегруппировки Бекмана 17-оксимов 13 $\beta$ - и 13 $\alpha$ -стероидов [411]. Эпоксидирование 3-бензилокси- или 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраена дает смесь  $\beta$ - и  $\alpha$ -эпоксидов в соотношении от 3:1 до 1:1 [418, 419], относительно большой набор диастереомерных продуктов демонстрирует также его гидроборирование [418]. Несколько выше диастереоселективность оказывается в реакции с тетраоксидом осмия, но в этом случае атака очень объемного электрофила идет с необычной –  $\alpha$ -стороны [420]. Реакция метилового эфира 13 $\alpha$ -эстрона с бензилмагнийхлоридом приводит к смеси 17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -бензил- и 17 $\beta$ -бензил-17 $\alpha$ -гидроксистероидов в соотношении 9:1 [420], в то время как его реакция с триметилсилилцианидом дает продукты в соотношении 7:2 [402].

Авторы [325] отмечают также меньшую реакционную способность 13 $\alpha$ -производных и необходимость существенного повышения давления СО для повышения выхода в реакциях каталитического карбонилирования  $\Delta^{16-17}$ -иодидов по сравнению с таковыми природного ряда (см. раздел d.1.3.2). В то же

время, синтез исходных еновых йодидов из обоих эпимерных эстронов через гидразон и его окисление йодом в присутствии тетраметилгуанидина протекает одинаково хорошо.

Конденсация Кляйзена метилового эфира 13-эпиэстрона и этилформиата в присутствии метилата натрия проходит также гладко, как и для природного эписмера, но дальнейшее восстановление полученного 13 $\alpha$ -16-гидроксиметиленового производного боргидридом калия в метаноле приводит к диастереомерной смеси двух исключительно *транс*-диолов в соотношении 6:1 [421] (схема d.1.5.2.1). Это отличается от стереохимии восстановления аналогичного соединения 13 $\beta$ -ряда, где основными продуктами являются *цис*- (16 $\beta$ ,17 $\beta$ ) и *транс*- (16 $\alpha$ ,17 $\beta$ ) диолы в соотношении приблизительно 1:1 (см. схему d.1.1.2.2). Авторы представили достаточно подробное сравнительное исследование стереохимических особенностей реакций 16-гидроксиметил-17-гидроксистероидов 13 $\alpha$ - и 13 $\beta$ -рядов [422].



**Схема d.1.5.2.1.** Восстановление  
13 $\alpha$ -16-гидроксиметиленэстрона [421]

Еще одним примером различий реакционной способности 13 $\alpha$ - и 13 $\beta$ -стероидов, обусловленной конформационными и стерическими факторами, является поведение 17-ацетилэстра-1,3,5(10),16-тетраенов в реакции Дильса-Альдера, катализируемой хлоридом алюминия, и гидрировании [402]. Так, при всех прочих равных условиях реакция Дильса-Альдера 13 $\alpha$ -стероида с бутadiеном дополнительно требует применения высокого давления, а при гидрировании 17-ацетил-13 $\alpha$ -эстратетраена предпочтительно образуется продукт  $\beta$ -присоединения. При этом его реакции Дильса-Альдера и Кори-Чайковского протекают аналогично стероиду с природной 13 $\beta$ -конфигурацией и дают продукты  $\alpha$ -присоединения.

Яркий пример сложности химии 13-эпистероидов приведен в работе [423]: методы, обычно вполне успешно применяемые для получения 16-бензилзамещенных стероидов из 16-бензилиденовых производных в природном ряду, приводят к трудно разделяемым смесям эпимеров (рис. d.1.5.2).

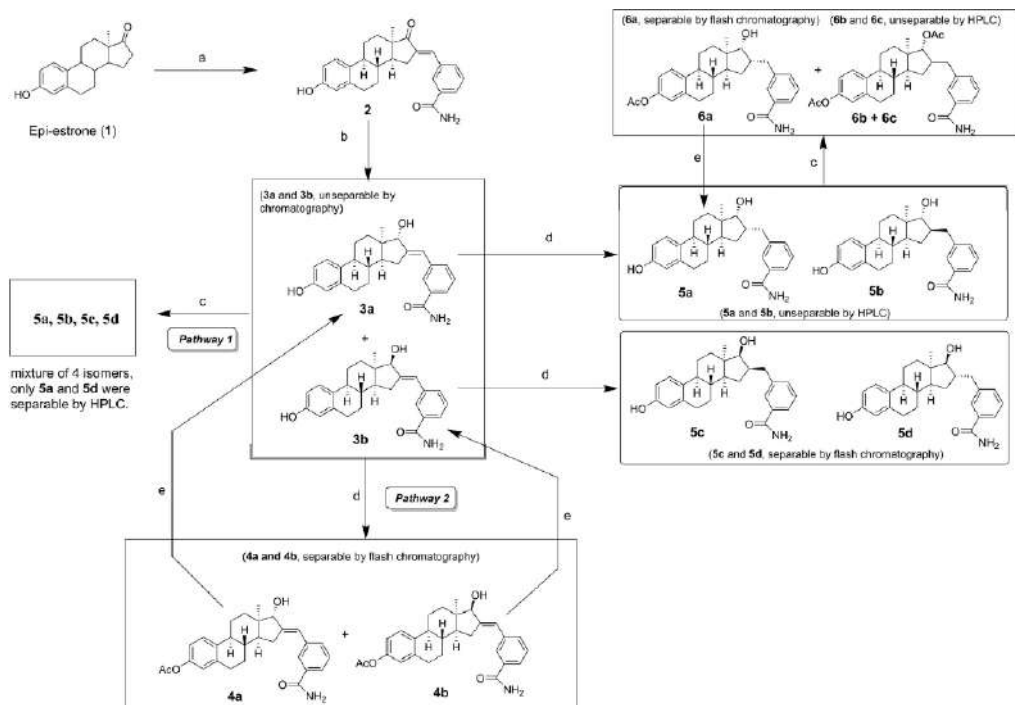


Рис. d.1.5.2. Синтез эпимерных

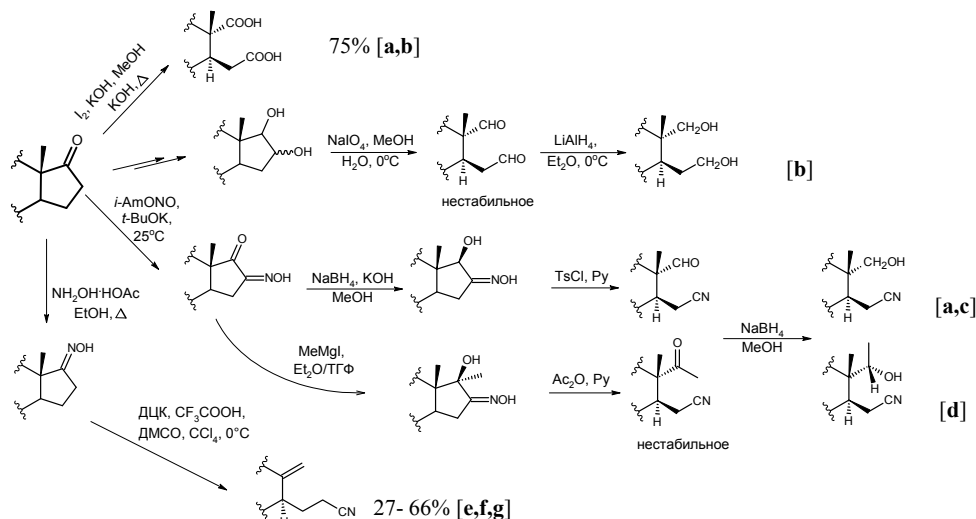
13 $\alpha$ -16-(3-карбоксамидобензил)-3,17-дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов, [423, илл.]

## d.2. Реакции расщепления кольца D и его обратная сборка

### d.2.1. Методы расщепления кольца D

Методы расщепления кольца D, приведенные за рассматриваемый период, условно можно разделить на «конвенциональные», основанные на достижениях классической органической химии середины прошлого века, и «перспективные», основанные на современных методах и достижениях в области катализа, микроволнового синтеза и прочего новшества.

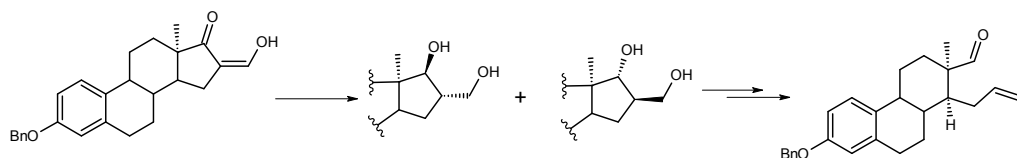
К первым относятся расщепление йодом в щелочном спиртовом растворе (по механизму аналогичному для т.н. «йодоформной пробы») [412, 424], окисление 1,2-диолов метапериодатом [424], расщепление 17-гидрокси-16-оксидов в различных условиях [305, 306, 412] и расщепление 17-оксидов [210, 425, 426]. Первые три подхода отличаются сохранением конфигурации 13- и 14-центров, тогда как в результате последнего образуется 13(18)-еновый фрагмент. Принципиальные моменты этих синтезов подытожены на схеме d.2.1.1.



**Схема d.2.1.1.** «Конвенциональные» методы расщепления стероидного кольца D.

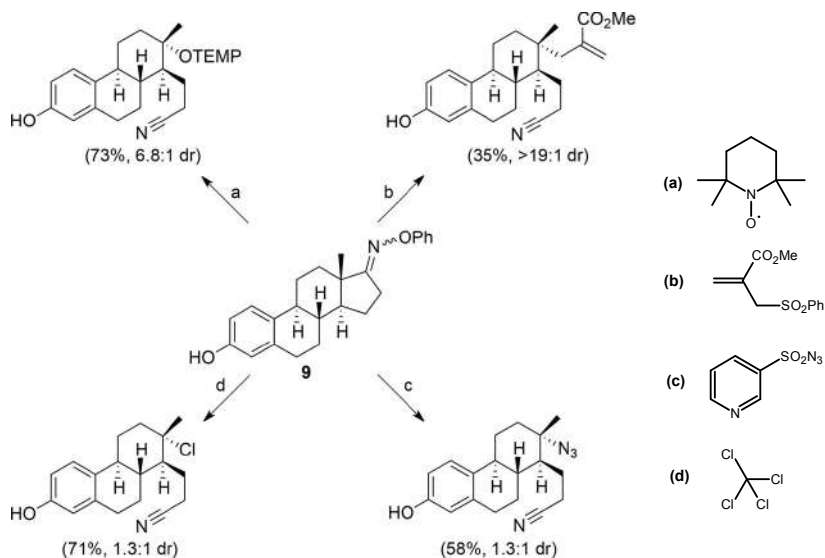
Ссылки: а [412], b [424], с [305], d [306], е [210], f [425], g [426]

Бензиловый эфир 13 $\alpha$ -эстрона формилируются в положение 16 с последующим восстановлением, полученная смесь эпимеров по положениям 16 и 17 при дальнейшей многостадийной обработке образует один и тот же продукт – 16,17-секо-3-бензилокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-аль [427].



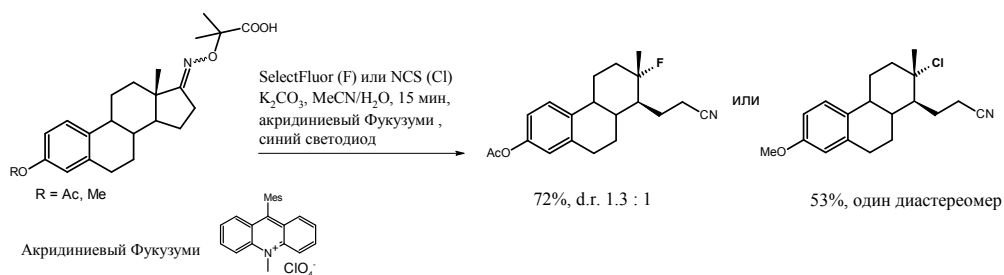
**Схема d.2.1.2.** Сохранение 13-конфигурации при расщеплении 16-гидроксиметильных производных 13 $\alpha$ -эстрадиола [427]

Среди «неконвенциональных» способов расщепления кольца D интерес представляют реакции расщепления фенолового эфира оксима эстрона под действием микроволнового излучения в присутствии «ловушек радикалов» – тетраметилпиперидинилоксила (ТЕМРО) (а), аллилсульфона (b), пиридинсульфонилазида (с) и четыреххлористого углерода (d) [428]. Эти способы позволяют одновременно с расщеплением кольца вводить реактивные функции в D-секо-стероид, что может являться основой для формирования нового цикла (см. раздел d.2.2).



**Схема d.2.1.3.** Фрагментация фенилового эфира  
17-оксима эстрона под действием микроволнового излучения  
и ловушек радикалов [428]

Описано введение галогена (F, Cl) в 13 $\alpha$ -положение секостероида при расщеплении кольца D под действием света в присутствии органического фотосенсибилизатора – акридиниевого Фукузума [429]. Исходным субстратом для этого служит достаточно сложный эфир 17-оксима эстрона (схема d.2.1.4). Аналогичные процессы описаны для разложения 16-арил-17-кетоксимов [430].

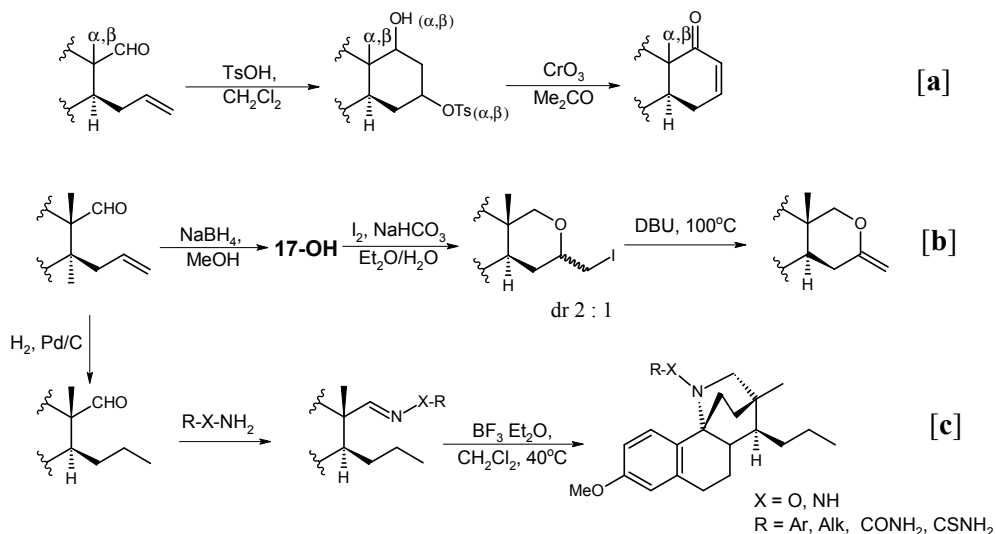


**Схема d.2.1.4.** Фотохимическое расщепление кольца D  
в присутствии галогенирующих агентов и фотосенсибилизатора [429]

### d.2.2. «Обратная сборка»

Построение модифицированного кольца D на базе D-секостероидов является интенсивно исследуемой областью в синтезе стероидных соединений. Например, группа венгерских ученых более 20 лет изучала и продолжает изучать реакции двух эпимерных 16,17-секо-13 $\alpha$ - и 13 $\beta$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегидов (синтез описан выше, схема d.2.1.2) с различными азотными нуклеофилами – производными гидроксиламина, гидразина и анилинами, чему посвящено множество взаимно пересекающихся, чрезвычайно сложно построенных работ [307,431-439]. Некоторые результаты этих изысканий резюмированы на схеме d.2.2.1.

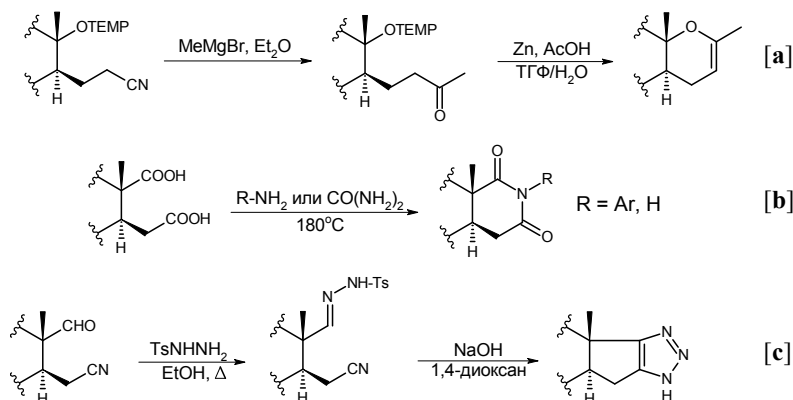
Конфигурация 13-центра в исходном альдегиде определяет предпочтительную конфигурацию заместителей, возникающих в положении 17а и, в меньшей степени, в положении 16. Так, в примере [427] 13 $\alpha$ -конфигурация «наводит»  $\alpha$ -конфигурации в положениях 17а и 16. Промежуточный 16-иодметил в реакции исходного соединения с 13 $\beta$ -конфигурацией [440] представляет собой смесь с диастереомерным соотношением (dr) 2:1 в пользу  $\beta$ -эпимера.



**Схема d.2.2.1.** Примеры реакций 16,17-секоэстратетраен-17-аля, приводящие к замыканию цикла. Ссылки: а [427], b [440], с [441]

Из сравнительно простых и эффективных, по мнениям авторов, примеров использования секостероидов можно привести синтез 16,17-сопряженного триа-золостероида [442] и N-алкилированных D-гомо-17-азастероидов [412], а также синтез циклического D-гомо- $\Delta^{16}$ -17а-оксастероида из N-оксильного производного 13,17-секостероида [428] (схема d.2.2.2).

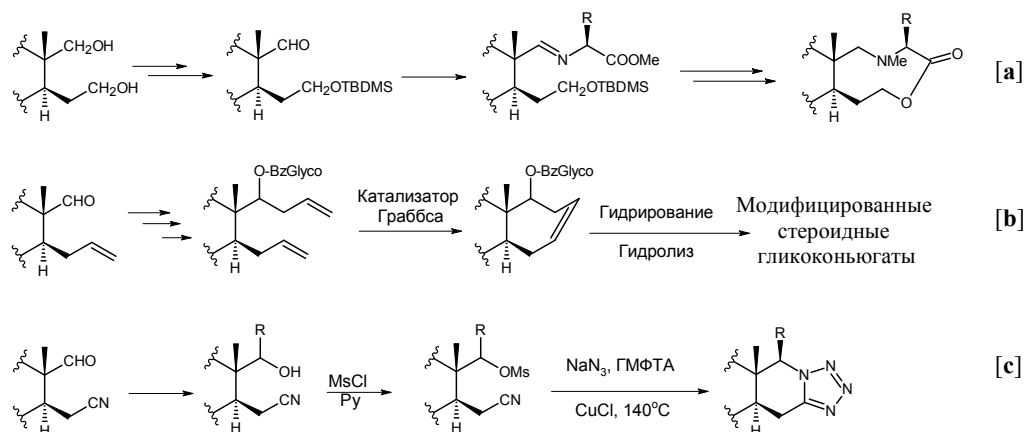




**Схема d.2.2.2.** Примеры реакций циклизации D-секостероидов.

Ссылки: а [428], b [412,440], с [442]

Создание более сложных молекулярных структур, содержащих измененное кольцо D, включают в себя использование конъюгированных биомолекул [443], синтез макроциклических фрагментов [424] или применение каталитических систем [444] (схема d.2.2.3).



**Схема d.2.2.3.** Усложненные молекулярные системы, исходя из D-секостероидов.

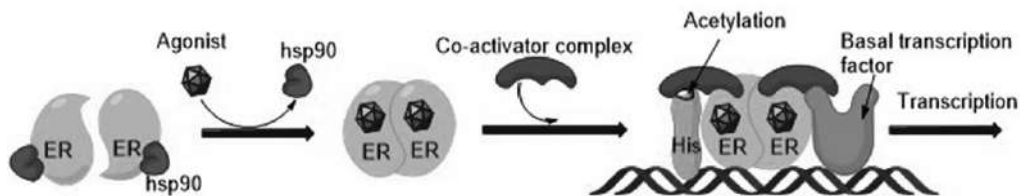
Ссылки: а [424], b [443], с [444]

### 3. Биологическая активность модифицированных эстратриенов. Антиэстрогены и модуляторы рецептора эстрогенов

В предыдущих главах данной монографии представлены реакции и методы (подходы) к разнообразным модификациям эстранового стероидного ядра, многие из которых в конечном итоге, после изучения молекулярных механизмов действия полученных стероидов и проведения фармакологических и клинических исследований, привели к созданию важных противоопухолевых препаратов – антиэстрогенов, полностью блокирующих активацию рецептора эстрогенов, его селективных модуляторов (SERMs), которые функционируют как агонисты в некоторых тканях и типах клеток, но как антагонисты в других, и селективных супрессоров (дегрейдеров) рецептора (SERDs) (см. [24–38]).

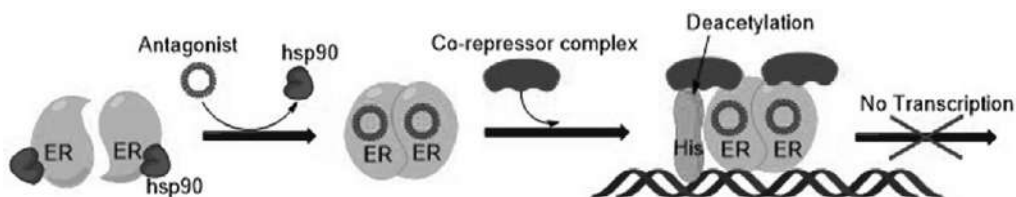
В данной главе кратко описаны структуры наиболее известных биологически активных модифицированных эстрогенов, проявляющих эстрогенную, но главным образом антиэстрогенную и противоопухолевую активности. Большинство известных в настоящее время эстрогенов и SERDs имеют стероидную структуру, тогда как SERMs представляют собой нестероидные структуры, которые в настоящей монографии не рассматриваются.

Эстрановые (эстрогенные) стероиды являются важными биологически активными агентами. Их способность связываться с рецепторами эстрогенов (ER) является важным основанием для создания лекарственных препаратов для терапии эстроген-зависимых заболеваний. Общеизвестно, что эстрогены и селективные модуляторы ER проявляют свое действие, связываясь с ER. После связывания рецептора с лигандом происходит димеризация образовавшегося лиганд-рецепторного комплекса, транслокация димера в ядро и его связывание с эстроген-чувствительным элементом ДНК (estrogen responsive element, ERE). Далее, в зависимости от конформации лиганд-связывающего домена рецептора (ligand binding domain, LBD), происходит его взаимодействие с молекулами белков-коактиваторов (либо корепрессоров) и дальнейшее формирование активного либо неактивного транскрипционного комплекса, проявляющееся в последующих эффектах *in vivo* [38]. На рис. 2.1 и 2.2 схематично представлена последовательность взаимодействия агониста (эстрогена) и антагониста (антиэстрогена) с рецептором и события формирования или деградации транскрипционного комплекса [35]. Стимуляция ER-регулируемого процесса транскрипции под влиянием агонистов включает конформационные изменения рецептора при связывании агониста с ER и его димеризации, после чего комплекс коактиваторов присоединяется к димеру рецептора, который взаимодействует с последовательностями ДНК-мишени. Комплекс коактиватора взаимодействует с базальными факторами транскрипции, инициируя транскрипцию целевого гена (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Стимуляция ER-регулируемого процесса транскрипции под влиянием агониста [35, илл.]

Антагонисты также связываются с ER, способствуют его димеризации, но вызывают отличные от агонистов конформационные изменения, не способствующие связыванию с коактиваторами. Вместо этого с димером рецептора связывается многокомпонентный корепрессорный комплекс и, хотя связывание с ДНК при этом сохраняется, необходимые для транскрипции факторы не рекрутируются, что приводит к ингибированию транскрипции (рис. 2.2).

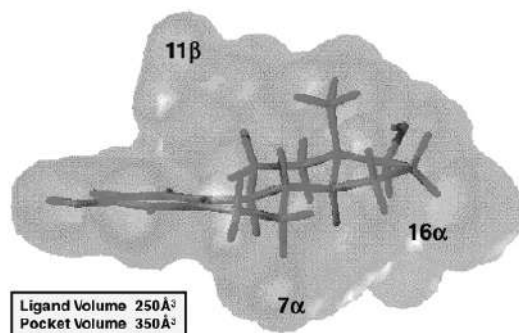


**Рис. 2.2.** Индуцированное антагонистом ингибирование ER-регулируемого процесса транскрипции [35, илл.]

Совершенно иной механизм подавления активности демонстрируют селективные супрессоры (дегрейдеры или down-регуляторы) рецептора эстрогенов – SERDs, которые связываются с рецептором, но не позволяют ему принять конформацию, пригодную для димеризации с последующим проникновением в ядро клетки. Такие «мономерные» белок-лигандные комплексы подвергаются быстрому разрушению в протеасомах [30, 31].

Базовые требования высокой аффинности лигандов к ER $\alpha$  хорошо известны благодаря исследованным зависимостям структура-активность и кристаллографическим данным комплексов различных лигандов с ER $\alpha$  [7, 445]. Согласно установленной методами PCA структуры комплекса эстрадиола с рецептором [231], две разнесенных в пространстве гидроксильных группы (расстояние приблизительно 11 Å) располагаются на концах почти планарного гидрофобного ядра таким образом, что фенольный гидроксил образует водородную связь с аминокислотными остатками глутамата (Glu353) и аргинина (Arg394), в то время как второй гидроксил (17 $\beta$ -OH) связывается с имидазольным остатком гистидина (His524). Все остальные контакты в комплексе явля-

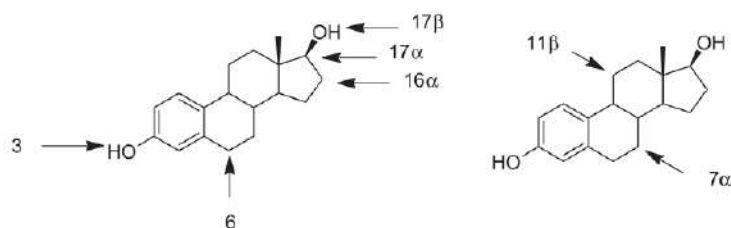
ются гидрофобными. Известно, что лиганд-связывающий карман ER $\alpha$  обладает значительно большим объемом ( $450 \text{ \AA}^3$ ) по сравнению с объемом лиганда ( $250 \text{ \AA}^3$ ) и содержит несколько свободных субкарманов, расположенных в области  $11\beta$ -,  $7\alpha$ -,  $16\alpha$ - и  $17\alpha$ -положений стероидного скелета лиганда, что позволяет расположить соответствующие замещенные молекулы лиганда в полости LBD (рис. 2.3) [445].



**Рис. 2.3.** Молекула эстрадиола и внутренний объем лиганд-связывающего кармана рецептора эстрогенов ER $\alpha$  [445, илл.].

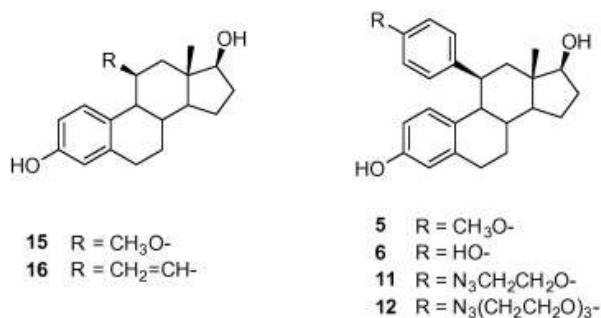
Указаны области кармана (субкарманы), в которых размещаются объемные заместители в  $7\alpha$ -,  $11\beta$ - и  $16\alpha$ -производных эстрадиола

Наиболее распространенными местами замещения в молекуле эстрадиола, приводящими к агонистическим структурам, являются  $3$ -,  $6$ -,  $16\alpha$ -,  $17\alpha$ - и  $17\beta$ -положения. Единственными структурными вариациями, которые приводили к высокоаффинным и эффективным стероидам с антиэстрогенной активностью, были  $11\beta$ - и  $7\alpha$ -замещенные эстрадиолы [231] (рис. 2.4).



**Рис. 2.4.** Направления модификации для получения стероидов с эстрогенными и антиэстрогенными свойствами [231]

В большом исследовании 2012 г. был описан ряд 11β-замещенных эстрадиолов и изучено влияние малых (метокси, этил и винил) 11β-заместителей на эстрогенную функцию. Так, все 11β-алкил/алкокси-замещенные эстрадиолы (соединения 6, 15, 16, рис. 2.5) были агонистами ER, но производные с большим объемом заместителя (соединения 11, 12) проявили антиэстрогенные свойства (рис. 2.5) [231]. Серия 11β-(4-замещенных фенил)эстрадиолов сохраняла высокое сродство к ER и демонстрировала мощную антагонистическую активность в клетках [231].

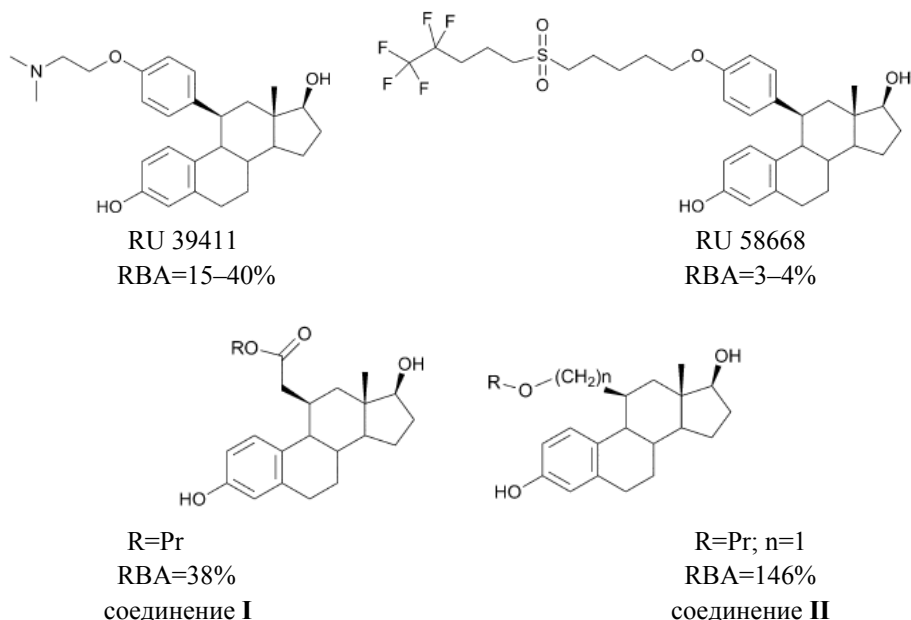


**Рис. 2.5.** Структуры 11β-замещенных эстрадиолов.

Соединение 5 – смешанный агонист/антагонист;

6, 15, 16 – агонисты; 11, 12 – антагонисты [231]

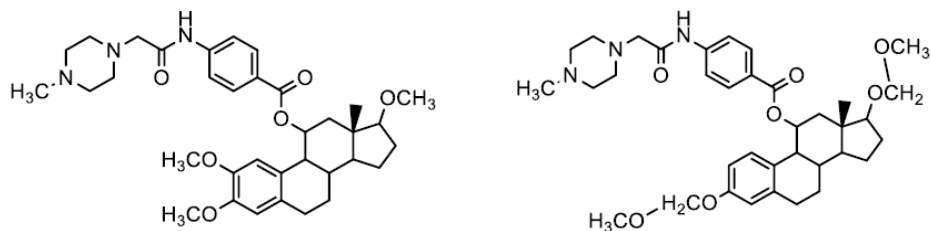
На рис. 2.6 показаны некоторые 11β-замещенные эстрадиолы. Соединения (RU 39411, RU 58668) были испытаны на их активность против рака молочной железы. Оба соединения обладали связывающим сродством к ER и, соответственно, ингибировали рост клеток MCF-7. Однако в то время как RU 58668 демонстрировал только антиэстрогенную активность, RU 39411 действовал как частичный антиэстроген или SERM, т.е. проявлял эффекты агониста/антагониста в зависимости от типа клеток или биологической ткани. Аналоги 11β-(4-замещенный фенил)эстрадиола проявляют высокое сродство к ERα с агонистическим или антагонистическим действием на раковые клетки, в зависимости от заместителя в фенильной группе. 11β-Карбоксилатные производные эстрадиола связываются с ERα, стимулируя эстрогенные эффекты (соединение I). Однако, когда длина 11β-боковой цепи увеличивается от четырех до пяти и более атомов функциональная активность изменяется от эстрогенной до антиэстрогенной. Аналогично 11β-эфирные производные эстрадиола с длиной 11β-боковой цепи более 5 атомов также проявляют антиэстрогенную активность, тогда как короткая цепь усиливает эстрогенную активность (соединение II, рис. 2.6) [27].



**Рис. 2.6.** 11β-замещенные эстрадиолы.

RBA (относительная связывающая активность) эстрадиола = 100% [27]

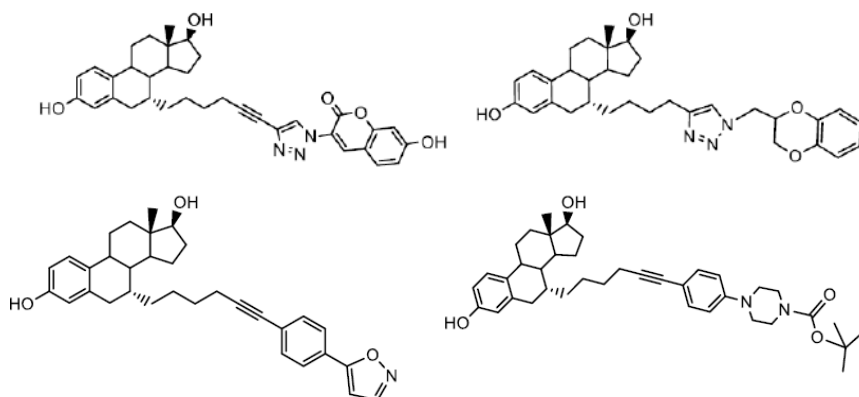
Была получена серия 11α-замещенных аналогов эстрадиола и 2-метоксиэстрадиола и проведена оценка их антипролиферативной активности на 5 различных клеточных линиях. Два из них (рис. 2.7) показали наилучшую активность в микромолярных дозах ( $IC_{50} = 2,73$  мкМ и  $7,75$  мкМ) по отношению ко всем использованным клеточным линиям. Исследование их сродства к ER показало, что большинство соединений проявляют хорошую активность, сопоставимую с таковой для тамоксифена, при концентрации 10 мкМ и значительную антиэстрогенную активность [32, 241].



**Рис. 2.7.** 11α-Замещенные производные 2-метоксиэстрадиола и эстрадиола [241]

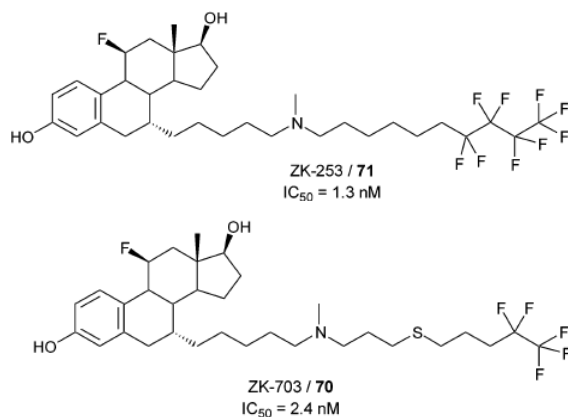
Другое важное направление модификации эстрадиола – положение 7. На рис. 2.8 представлены четыре примера 7α-замещенных эстрадиолов, являю-

щихся ингибиторами ER $\alpha$  с антипролиферативной эффективностью на клетках рака молочной железы MCF-7 [446].



**Рис. 2.8.** 7 $\alpha$ -Замещенные эстрадиолы – ингибиторы ER $\alpha$  [446]

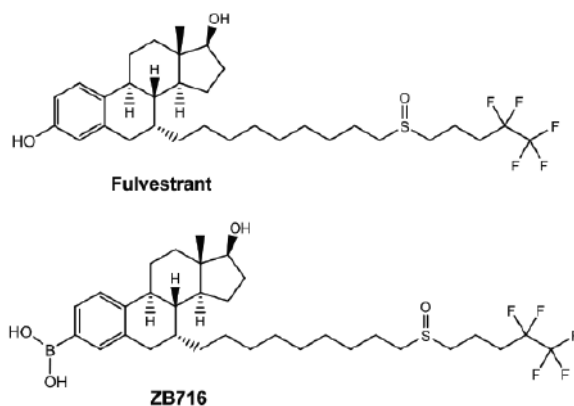
Соединения ZK-703 и ZK-253 (рис. 2.9) являются еще одними 7 $\alpha$ -модифицированными эстрогенами с дополнительным атомом фтора в 11 $\beta$ -положении. Метод введения фтора, предположительно, является ноу-хау. При подкожном и пероральном введении они превосходили фулвестрант в ингибировании роста клеток ER-положительного рака молочной железы и предотвращали дальнейшее прогрессирование опухоли в моделях резистентного к тамоксифену рака молочной железы [447].



**Рис. 2.9.** 7 $\alpha$ -Замещенные – 11 $\beta$ -фторэстрадиолы ZK-253, ZK-703 [447]

Наиболее известным представителем 7 $\alpha$ -стероидных антиэстрогенов является фулвестрант (ICI 182,780, Faslodex®) [448]. Фулвестрант – препарат, относящийся к группе селективных супрессоров эстрогеновых рецепторов (SERDs). Фулвестрант обладает высокой аффинностью к рецепторам эстрогенов и дей-

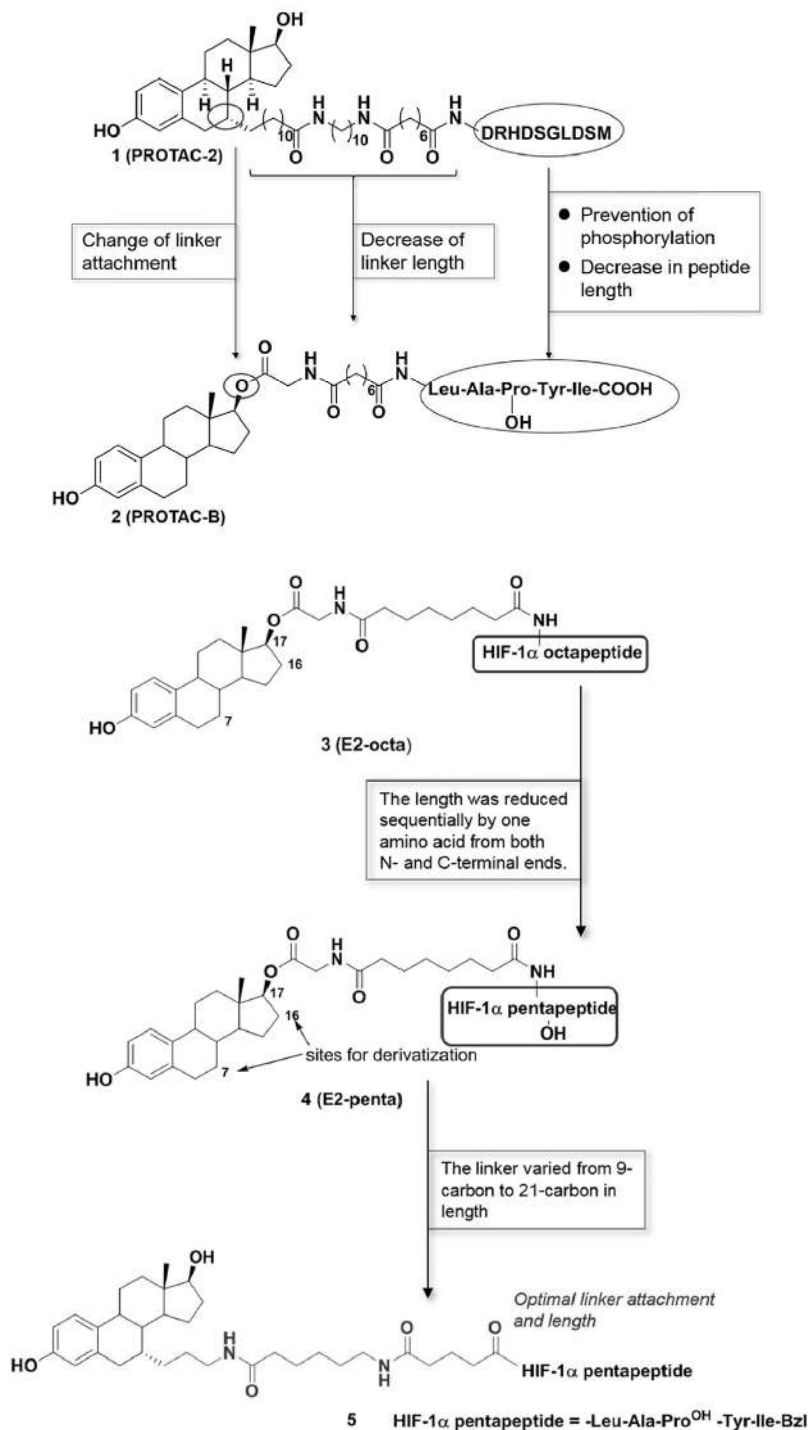
ствуется как чистый антиэстроген [449]. Он блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией ER. Принципиальным отличием препарата стала его способность не только к связыванию, но и к последующему разрушению рецептора. Вещество является чистым антагонистом эстрогенных рецепторов, случаи развития резистентности к нему не описаны [450]. Недостатком этого единственного применяемого в клинике полного антиэстрогена, является его низкая биодоступность. Перорально биодоступный агент должен обеспечить улучшенную клиническую эффективность и более длительный результат лечения пациентов с метастатическим ER+-раком молочной железы. Таким модифицированным борной кислотой аналогом является соединение ZB716, которое в значительной степени сохраняет фармакологические свойства фулвестранта. Он эффективно подавляет ER $\alpha$  как в чувствительных к широко используемому в онкологической практике нестероидному SERM тамоксифену, так и в устойчивых к тамоксифену клетках рака молочной железы. Кроме того, он обладает значительно улучшенной пероральной биодоступностью, что указывает на его многообещающую клиническую полезность в качестве перорального SERD [122,451] (рис. 2.10).



**Рис. 2.10.** Структуры фулвестранта и его модифицированного борного аналога ZB716

Дальнейшим «совершенствованием» структуры стероидных дегрейдеров эстрогенного рецептора для целей терапии метастатического рака молочной железы можно считать дизайн стероидов, молекула которых состоит из двух активных доменов (эстрадиола и пептида) и линкера – PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras), способных одновременно связываться с молекулой белка рецептора и убиквитинлигазой, способствующей транспорту и разрушению белка в протеасомах. Благодаря такой связке значительно ускоряется протеолиз (деградация) ER (рис. 2.11).



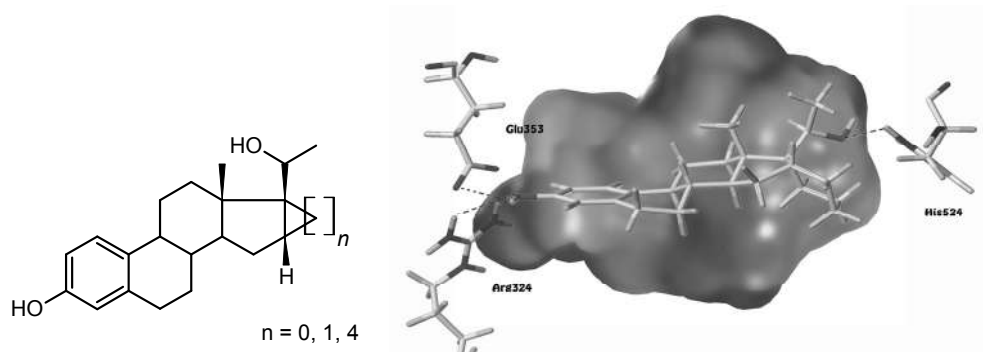


**Рис. 2.11.** Структуры и направления оптимизации эстрадиолсодержащих протеолиз-направленных химер (PROTACs) [454]

Эти химерные молекулы – эстрадиол-пентапептиды – в клетках рака молочной железы человека MCF-7 (соединение 4, E2-Penta, рис. 2.11) способны полностью отменить экспрессию ER $\alpha$  в дозе 2 мкМ в течение 24 часов. При этом показано, что замещение в молекуле эстрадиола при C-7 $\alpha$  и длина цепи из 16 атомов (соединение 5, рис. 2.11) были оптимальными для полной деструкции ER $\alpha$  [452–454].

Таким образом, нацеленные на ER $\alpha$  химеры PROTACs, в качестве нового, быстрого и обратимого подхода к нокдауну белка, могут оказаться многообещающим дополнением к существующим деструкторам ER (SERD).

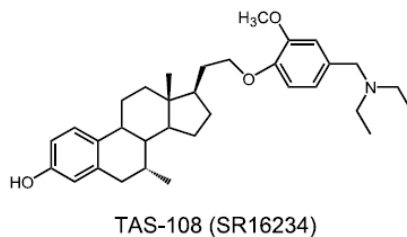
Новый тип противоопухолевых стероидов представляет серия 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов природной и эпимерной 13 $\alpha$ -конфигурации с 17-й боковой цепью, несущей вторую гидроксигруппу, и 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -конденсированный с трех- или шестичленным карбоциклом (или без него) (рис. 2.12). Большинство из этих соединений проявляют высокую цитотоксическую и ингибирующую ER $\alpha$  активность на клетках MCF-7 и обладают низкой токсичностью в нормальных эпителиальных клетках MCF-10A [401, 402, 455].



**Рис. 2.12.** Общая формула 3,20-дигидрокси-19-норpregна-1,3,5(10)-триенов и расположение 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопроизводного этого ряда (n=4) в лигандсвязывающем кармане ER $\alpha$  по результатам докинга [401]

3,20-Дигидроксистероид, содержащий шестичленное кольцо D' (n=4), оказался наиболее эффективным ингибитором ER $\alpha$ . Согласно молекулярному докингу, это соединение может связываться с рецептором эстрогенов аналогично эстрадиолу (рис. 2.12). Соединение с трехчленным дополнительным кольцом (n=1) показало высокую ингибирующую активность на клетках MCF-7 [401, 455].

Еще один достаточно разработанный антиэстроген TAS-108 представляет собой чистый антагонист эстрогенных рецепторов с RBA  $ER\alpha$  = 80% и RBA  $ER\beta$  = 98% (рис. 2.13).



**Рис. 2.13.** Структура антагониста эстрогенных рецепторов TAS-108

Этот антиэстроген проявляет сильный противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo*. Известно о II-й фазе клинических испытаний TAS-108 для лечения прогрессирующего рака молочной железы у пост- и пременопаузных женщин. Благодаря его слабому эстрогенному действию по отношению к  $ER\beta$  он может служить терапевтическим агентом для лечения остеопороза [456, 457].

## Список сокращений и условных обозначений

(aq.)водный

AcOH – уксусная кислота

BINAP – 2,2'-*бис*(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

CDI – N,N'-карбонилдиимидазол

DDH – 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дицианохинон

DHP – 2,3-дигидропиран

DIBALH – диизобутилалюминия гидрид

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMAP – N,N-диметиламинопиридин

DMDO – диметилдиоксиран

dppd – N,N'-дифенил-*п*-фенилендиамин

dppf – 1,1'-ферроцендиил-*бис*(дифенилфосфин)

DTBP – ди-*трет*-бутилпероксид

ER – рецептор эстрогенов

ERE – эстроген-чувствительный элемент

Et – этил

HMDS – гексаметилдисилазан

LBD – лиганд-связывающий домен

LBP – лиганд-связывающий карман

LDA – лития диизопропиламид

LIDAKOR – лития диизопропиламид и калия трет-бутоксид

Me – метил

MOM – метоксиметил

mPCBA – *мета*-пероксобензойная кислота

MsO – метансульфонат, мезилат

MW – микроволновое излучение

NBA – N-бромацетамид

NBS – N-бромсукцинимид

NCS – N-хлорсукцинимид

NIS – N-йодсукцинимид

NPFT – N-фторпиридиния трифторметилсульфонат

PCC – пиридиния хлорхромат

Ph – фенил

Pr – пропил

Pu – пиридин

RBA – относительная аффинность, относительная связывающая активность

SDI – N,N'-сульфонилдиимидазол

SERD – селективный супрессор (дегрейдер) рецептора эстрогенов

SERM – селективный модулятор рецептора эстрогенов

TBAF – тетрабутиламмония фторид

TBDMS – трет-бутилдиметилсилил

TFA – трифторуксусная кислота

TfO – трифторметилсульфонат

THP – тетрагидропиранил

TMS – триметилсилил

TsO – толуолсульфонат

ГМФТА – гексаметилфосфотриамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N'-диметилформамид

ДЦК – N,N'-дициклогексилкарбодиимид

РМЖ – рак молочной железы

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМЭДА – тетраметилэтилендиамин

экв. – эквивалент

## Список литературы

1. Adam, N. K. Nomenclature of the Oestrin Group / N. K. Adam, G. F. Marrian, J. F. Dannielli, A. S. Parkes, E. C. Dodds, O. Rosenheim, H. King // *Nature* – 1933. – Vol. 132, I. 3327. – P. 205–206.
2. Hewitt, S. C. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals / S. C. Hewitt, J. C. Harrell, K. S. Korach // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – V. 67. – P. 285–308.
3. Lindzey, J. Expression and Function of Estrogen Receptors-alpha and beta // *Selective Estrogen Receptor Modulators* / A. Manni, M. Verderame, eds. New Jersey: Humana Press, 2002. – P. 29–56.
4. Maggi, A. Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions / A. Maggi, P. Ciana, S. Belcredito, E. Vegeto // *Annu. Rev. Physiol.* – 2004. – V. 66. – P. 291–313.
5. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CAA Cancer J. Clin.* – 2020. – V. 70, I. 1. – P. 7–30.
6. Lumachi, F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer / F. Lumachi, D. A. Santeufemia, S. M. M. Basso // *World J. Biol. Chem.* – 2015. – V. 6, I. 3. – P. 231–239.
7. Brzozowski, A. M. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor / A. M. Brzozowski, A. C. W. Pike, Z. Dauter, R. E. Hubbard, T. Bonn, O. Engström, L. Öhman, G. L. Greene, J.-Å. Gustafsson, M. Carlquist // *Nature*. – 1997. – V. 389. – P. 753–758.
8. Deroo, B. J. Estrogen receptors and human disease / B. J. Deroo, K. S. Korach // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V. 116. – P. 561–570.
9. Burns, K. A. Estrogen receptors and human disease: an update / K. A. Burns, K. S. Korach // *Arch. Toxicol.* – 2012. – V. 86. – P. 1491–1504.
10. McDonnell, D. P. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer / D. P. McDonnell, S. E. Wardell // *Cur. Opin. Pharmacol.* – 2010. – V. 10, I. 6. – P. 620–628.
11. Pike, A. C.W. Lessons learnt from structural studies of the oestrogen receptor / A. C.W. Pike // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – V. 20, I. 1. – P. 1–14.
12. Nilsson, S. Development of subtype-selective oestrogen receptor-based therapeutics / S. Nilsson, K. F. Koehler, J.-Å. Gustafsson // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – V. 10. – P. 778–792.

13. Santen, R. J. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target / R. J. Santen, H. Brodie, E. R. Simpson, P. K. Siiteri, A. Brodie // *Endocr. Rev.* – 2009. – V. 30, I. 4. – P. 343–375.
14. Stocco, C. Tissue physiology and pathology of aromatase // *Steroids.* – 2012. – V. 77, I. 1–2. – P. 27–35.
15. Penning, T. M. Hydroxysteroid dehydrogenases and pre-receptor regulation of steroid hormone action // *Hum. Reprod. Update* – 2003. – V. 9, I. 3. – P. 193–205.
16. Day, J. M. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase Type 1, and not Type 12, is a target for endocrine therapy of hormone-dependent breast cancer / J. M. Day, P. A. Foster, H. J. Tutill, M. F. Parsons, S. P. Newman, S. K. Chander, G. M. Allan, H. R. Lawrence, N. Vicker, B. V. Potter, M. J. Reed, A. Purohit // *Int. J. Cancer* – 2008. – V. 122, I. 9. – P. 1931–1940.
17. Aka, J. A. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Stimulates Breast Cancer by Dihydrotestosterone Inactivation in Addition to Estradiol Production / J. A. Aka, M. Mazumdar, C.-Q. Chen, D. Poirier, S.-X. Lin // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – V. 24, I. 4. – P. 832–845.
18. He, W. Current knowledge of the multifunctional 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD17B1) / W. He, M. Gauri, T. Li, R. Wang, S.-X. Lin // *Gene* – 2016. – V. 588, I. 1. – P. 54–61.
19. Hilborn, E. Estrogen and androgen-converting enzymes 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and their involvement in cancer: with a special focus on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 2, and breast cancer / E. Hilborn, O. Stål, A. Jansson // *Oncotarget* – 2017. – V. 8, I. 18. – P. 30552–30562.
20. Reed, M. J. Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition / M. J. Reed, A. Purohit, L. W. L. Woo, S. P. Newman, B. V. L. Potter // *Endocrine Rev.* – 2005. – V. 26, I. 2. – P. 171–202.
21. Ahmed, S. Review of Estrone Sulfatase and its Inhibitors – An Important New Target Against Hormone Dependent Breast Cancer / S. Ahmed, C. P. Owen, K. James, L. Sampson, C. K. Patel // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – V. 9, I. 2. – P. 263–273.
22. Stanway, S. J. Steroid Sulfatase: A New Target for the Endocrine Therapy of Breast Cancer / S. J. Stanway, P. Delavault, A. Purohit, L. W. L. Woo, C. Thuriereau, B. V. L. Potter, M. J. Reed // *Oncologist* – 2007. – V. 12, I. 4. – P. 370–374.
23. Rižner, T. L. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases // *Front. Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – Art. 30.
24. Jordan, V. C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. Receptor interactions / V. C. Jordan // *J. Med. Chem* – 2003. – V. 46, I. 6. – P. 883–908.

25. Brooks, S. C. From ligand structure to biological activity: modified estratrienes and their estrogenic and antiestrogenic effects in MCF-7 cells / S. C. Brooks, D. F. Skafar // *Steroids* – 2004. – V. 69, I. 6. – P. 401–418.
26. Gupta, A. Current status on development of steroids as anticancer agents / A. Gupta, B. S. Kumar, A. S. Negi // *J. Steroid Bioch. Mol. Biol.* – 2013. – V. 137. – P. 242–270.
27. Salvador, J. A. R. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds / J. A. R. Salvador, J. F. S. Carvalho, M. A. C. Neves, S. M. Silvestre, A. J. Leitaó, M. M. C. Silva, M. L. S. Melo // *Nat. Prod. Rep.* – 2013. – V. 30. – P. 324–374.
28. Begam, A. J. Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: A critical review / A. J. Begam S. Jubie, M. J. Nanjan // *Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 71. – P. 257–274.
29. McDonnell, D. P. Oral selective estrogen receptor downregulators (SERDs), a breakthrough endocrine therapy for breast cancer / D. P. McDonnell, S. E. Wardell, J. D. Norris // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58, I. 12. – P. 4883–4887.
30. Patel, H. K. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment / H. K. Patel, T. Bihani // *Pharm. Therap.* – 2018. – V. 186. – P. 1–24.
31. Wang, Z. Selective degradation of the estrogen receptor in the treatment of cancers / Z. Wang, Z. Ma, Z. Shen // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – V. 209. – Art. 105848.
32. Sharma, D. Estrogen alpha receptor antagonists for the treatment of breast cancer: a review. D. Sharma, S. Kumar and B. Narasimhan // *Chem. Central J.* – 2018. – V. 12. – Art. 107.
33. Traboulsi, T. Antiestrogens: structure-activity relationships and use in breast cancer treatment / T. Traboulsi, M. El Ezzy, J. L. Gleason, S. Mader // *J. Mol. Endocrinol.* – 2017. – V. 58, I. 1. – P. R15–R31.
34. Kumar, N. Most recent strategies targeting estrogen receptor alpha for the treatment of breast cancer / N. Kumar, H. K. Gulat, A. Sharma, Sh. Heer, A. K. Jassal, L. Aro-ra, S. Kaur, A. Singh, K. Bhagat, A. Kaur, H. Singh, J. V. Singh, P. Mohinder, S. Bedi // *Molec. Divers.* – 2021. – V. 25. – P. 603–624.
35. Saha, T. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment / S. Makar, R. Swetha, G. Gutti, S. K. Singh // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 177. – P. 116–143.
36. Hoffman, K. L. The terminal substituents of 7 $\alpha$ ,6-hexanyl derivatives of estradiol determine their selective estrogen receptor modulator versus agonist activities / K. L. Hoffman, E. A. Foster, C. L. Smith // *Steroids* – 2012. – V. 77, I. 5. – P. 496–503.



37. Croxtall, J. D. Fulvestrant. A Review of its Use in the Management of Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women / J. D. Croxtall, K. McKeage // *Drugs* – 2011. – V. 71, I. 3. – P. 363–380.
38. Katzenellebogen, J. A. The 2010 Philip S. Portoghese Medicinal Chemistry Lecture-ship: Addressing the “Core Issue” in the Design of Estrogen Receptor Ligands. / J. A. Katzenellebogen // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54, I. 15. – P. 5271–5282.
39. Ahmad, I. Recent developments in steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors for the chemoprevention of estrogen-dependent breast cancer / I. Ahmad, Shagufta // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 375–386.
40. Hong, Y. Aromatase Inhibitors. Structural Features and Biochemical Characterization / Y. Hong, S. Chen // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – V. 1089, I. 1. – P. 237–251.
41. Miller, W. R. Aromatase Inhibitors: Are There Differences Between Steroidal and Nonsteroidal Aromatase Inhibitors and Do They Matter? / W.R. Miller, J. Bartlett, A. M. H. Brodie, R. W. Brueggemeier, E. di Salle, P. E. Lønning, A. Llombart, N. Maass, T. Maudelonde, H. Sasano, P. Goss // *The Oncol.* – 2008. – V. 13, I. 8. – P. 829–837.
42. Lin, S.-X. A Challenge for Medicinal Chemistry by the 17 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase Superfamily: An Integrated Biological Function and Inhibition Study / S.-X. Lin, D. Poirier, J. Adamski // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – V. 13, I.10. – P. 1164 – 1171.
43. Poirier, D. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors: a patent review // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2010. – V. 20, I. 9. – P. 1123–1145.
44. Ouellet, C. Discovery of a sulfamate-based steroid sulfatase inhibitor with intrinsic selective estrogen receptor modulator properties / C. Ouellet, R. Maltais, É. Ouellet, X. Barbeau, P. Lagüe, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 119. – P. 169–182.
45. Thomas, M. P. Estrogen O-sulfamates and their analogues: Clinical steroid sulfatase inhibitors with broad potential / M. P. Thomas, B. V. L. Potter // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – V. 153. – P. 160–169.
46. Potter, B. V. L. SULFATION PATHWAYS: Steroid sulphatase inhibition via aryl sulphamates: clinical progress, mechanism and future prospects // *J. Mol. Endocrinol.* – 2018. – V. 61, I. 2. – P. T233–T252.
47. Nussbaumer, P. Steroid sulfatase inhibitors / P. Nussbaumer, A. Billich // *Med. Res. Rev.* – 2004. – V. 24, I. 4. – P. 529–576.
48. Ivanov, A. Synthesis, functionalization and biological activity of arylated derivatives of (+)-estrone / A. Ivanov, S. Abida Ejaz, S. J. A. Shah, P. Ehlers, A. Villinger, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, Q. Rahman, J. Iqbal, P. Langer // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, I. 3. – P. 949–962.

49. Yun Chen, A. Chemical Synthesis of Six Novel  $17\beta$ -Estradiol and Estrone Dimers and Study of Their Formation Catalyzed by Human Cytochrome P450 Isoforms / A. Yun Chen, A. J. Lee, X.-R. Jiang, B. T. Zhu // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, I. 22. – P. 5372–5381.
50. Lee, A. J. Chemical synthesis of two novel diaryl ether dimers of estradiol- $17\beta$  / A. J. Lee, J. W. Sowell, W. E. Cotham, B. T. Zhu // *Steroids* – 2004. – V. 69, I. 1. – P. 61–65.
51. Pat. US 6051726. Synthesis of 2-alkoxyestradiols / Y. Sachdeva, S. Ram. – Pub. 2000. – 12 pp.
52. Xin, M. An efficient, practical synthesis of 2-methoxyestradiol / M. Xin, Q. You, H. Xiang // *Steroids*. – 2010. – V. 75, I. 1. – P. 53–56.
53. Mitchell, J. S. Estrogen conjugation and antibody binding interactions in surface plasmon resonance biosensing / J. S. Mitchell, Y. Wu, C. J. Cook, L. Main // *Steroids* – 2006. – V. 71, I. 7. – P. 618–631.
54. Ahmed, N.  $^{18}\text{F}$ -labelling of A-ring substituted  $16\alpha$ -fluoro-estradiols as potential radiopharmaceuticals for PET imaging / N. Ahmed, G. Garcia, H. Ali, J. E. van Lier // *Steroids* – 2009. – V. 74, I. 1. – P. 42–50.
55. Liu, Y. Synthesis of 4-Formyl Estrone Using a Positional Protecting Group and Its Conversion to Other C-4-Substituted Estrogens / Y. Liu, B. Kim, S. D. Taylor // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72, I. 23. – P. 8824–8830.
56. Pat. US 7037907 B1. Estradiol conjugates and uses thereof / A. G. Stewart, D. J. McAllister, M. P. Collis, A. D. Robertson. – Pub. 2006. – 19 pp.
57. Bacsa, I. Synthesis of A-ring halogenated  $13\alpha$ -estrone derivatives as potential  $17\beta$ -HSD1 inhibitors / I. Bacsa, R. Jójárt, G. Schneider, J. Wölfling, P. Maróti, B. E. Herman, M. Szécsi, E. Mernyák // *Steroids* – 2015. – V. 104. – P. 230–236.
58. Bacsa, I. Synthesis and structure–activity relationships of 2- and/or 4-halogenated  $13\beta$ - and  $13\alpha$ -estrone derivatives as enzyme inhibitors of estrogen biosynthesis / I. Bacsa, B. E. Herman, R. Jójárt, K. S. Herman, J. Wölfling, G. Schneider, M. Varga, C. Tömböly, T. L. Rižner, M. Szécsi, E. Mernyák // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2018. – V. 33, I. 1. – P. 230–236.
59. Lista, L. Mild and efficient iodination of aromatic and heterocyclic compounds with the  $\text{NaClO}_2/\text{NaI}/\text{HCl}$  system / L. Lista, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia // *Tetrahedron* – 2008. – V. 64, I. 1. – P. 234–239.
60. Zhou, C. – Y. Mild Arming and Derivatization of Natural Products via an  $\text{In}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed Arene Iodination / C. – Y. Zhou, J. Li, S. Peddibhotla, D. Romo // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12, I. 9. – P. 2104–2107.
61. Pat. US 6541463 B1. Inhibitors of type 5 and type 3  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and methods for their use / F. Labrie, A. Belanger, S. Gauthier, Y. Merand, D. Poirier, L. Provencher, S. M. Singh. – Pub. 2003. – 126 pp.

62. Jopp, S. Chemoselective Suzuki-Miyaura reactions of 4-bromo-3-O-triflyl-estrone. Synthesis and atropisomerism of arylated estrones / S. Jopp, T. Wallaschkowski, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, E. Mernyák, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron* – 2018. – V. 74, I. 23. – P. 2825–2836.
63. Mostafa, Y. A. A-ring substituted 17 $\beta$ -arylsulfonamides of 17 $\beta$ -aminoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol as highly potent reversible inhibitors of steroid sulfatase / Y. A. Mostafa, B. Kralt, P. P. N. Rao, S. D. Taylor // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23, I. 17. – P. 5681–5692.
64. Jójárt, R. Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura couplings and evaluation of 13 $\alpha$ -estrone derivatives as potential anticancer agents / R. Jójárt, H. Ali, . Horváth, Z., I. Zupkó, E. Mernyák // *Steroids* – 2020. – V. 164. – Art. 108731.
65. Stavber, S. Efficient Synthesis of 4-Fluorocyclohexa-2,5-dienone Derivatives Using N-Fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane Salt Analogues / S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan // *Synlett* – 1999, I. 9. – P.1375–1378.
66. Bogautdinov, R. P. Fluorination of steroid estrogens with Selectfluor<sup>®</sup>: Elucidation of regio- and stereoselectivity / R. P. Bogautdinov, A. F. Fidarov, S. N. Morozkina, A. A. Zolotarev, G. L. Starova, S. I. Selivanov, A. G. Shavva // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 168. – P. 218–222.
67. Jójárt, R. Synthesis, Biological Evaluation and Docking Studies of 13-Epimeric 10-fluoro- and 10-Chloroestra-1,4-dien-3-ones as Potential Aromatase Inhibitors / R. Jójárt, P. Traj, É. Kovács, Á. Horváth, G. Schneider, M. Szécsi, A. Pál, G. Paragi, E. Mernyák // *Molecules* – 2019. – V. 24, I. 9. – Art. 1783.
68. Hostetler, E. D. Synthesis of 2-[<sup>18</sup>F]Fluoroestradiol, a Potential Diagnostic Imaging Agent for Breast Cancer: Strategies to Achieve Nucleophilic Substitution of an Electron-Rich Aromatic Ring with [<sup>18</sup>F]F<sup>–</sup> / E. D. Hostetler, S. D. Jonson, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, I. 1. – P. 178–185.
69. Yasui, N. Preparation of o-Fluorophenols from Nonaromatic Precursors: Mechanistic Considerations for Adaptation to Fluorine-18 Radiolabeling / N. Yasui, C. G. Mayne, J. A. Katzenellenbogen // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, I. 22. – P. 5540–5543.
70. Bora, P. P. Shielding Effect of Micelle for Highly Effective and Selective Monofluorination of Indoles in Water / P. P. Bora, M. Bihani, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa // *ChemSusChem* – 2019. – V. 12, I. 13. – P. 3037–3042.
71. Shah, J. H. Synthesis of 2- and 17-substituted estrone analogs and their antiproliferative structure–activity relationships compared to 2-methoxyestradiol / J. H. Shah, G. E. Agoston, L. Suwandi, K. Hunsucker, V. Pribluda, X. H. Zhan, G. M. Swartz, T. M. LaVallee, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17, I. 20. – P. 7344–7352.
72. Pat. US 20020082433 A1. Antiangiogenic agents / G. E. Agoston, J. H. Shah, K. A. Hunsucker, V. S. Pribluda, T. M. LaVallee, S. J. Green, C. J. Herbstritt, X. H. Zhan, A. M. Treston. – Pub. 2002. – 37 pp.

73. Pat. US 6046186. Estrone sulfamate inhibitors of estrone sulfatase, and associated pharmaceutical compositions and methods of use / M. Tanabe, R. H. Peters, W.-R. Chao, K. Shigeno. – Pub. 2000. – 43 pp.
74. Fuentes-Aguilar, A. New selenosteroids as antiproliferative agents / A. Fuentes-Aguilar, L. L. Romero-Hernández, A. Arenas-González, P. Merino-Montiel, S. Montiel-Smith, S. Meza-Reyes, J. L. Vega-Báez, G. B. Plata, J. M. Padrón, Ó. López, J. G. Fernández-Bolaños // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 5041–5054.
75. Edsall, A. B. Effects of Altering the Electronics of 2-Methoxyestradiol on Cell Proliferation, on Cytotoxicity in Human Cancer Cell Cultures, and on Tubulin Polymerization / A. B. Edsall, A. K. Mohanakrishnan, D. Yang, P. E. Fanwick, E. Hamel, A. D. Hanson, G. E. Agoston, M. Cushman // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, I. 21. – P. 5126–5139.
76. Mun, J. Synthesis of 2- $^{11}\text{C}$ methoxy-3,17 $\beta$ -estradiol to measure the pharmacokinetics of an antitumor drug candidate, 2-methoxy-3,17 $\beta$ -estradiol / J. Mun, R. J. Voll, M. M. Goodman // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2006. – V. 49, I. – P. 1117–1124.
77. Wang, M. Synthesis of 2- $^{11}\text{C}$ methoxy-3,17 $\beta$ -O,O-bis(sulfamoyl)estradiol as a new potential PET agent for imaging of steroid sulfatase (STS) in cancers / M. Wang, Lu Xu, M. Gao, K. D. Miller, G. W. Sledge, Qi-H. Zheng // *Steroids* – 2012. – V. 77, I. 8-9. – P. 864–870.
78. Cushman, M. The Effect of Exchanging Various Substituents at the 2-Position of 2-Methoxyestradiol on Cytotoxicity in Human Cancer Cell Cultures and Inhibition of Tubulin Polymerization / M. Cushman, A. K. Mohanakrishnan, M. Hollingshead, E. Hamel // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45, I. 21. – P. 4748–4754.
79. Hughes, R. A. 2-Methoxyestradiol and Analogs as Novel Antiproliferative Agents: Analysis of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships for DNA Synthesis Inhibition and Estrogen Receptor Binding / R. A. Hughes, T. Harris, E. Altmann, D. McAllister, R. Vlahos, A. Robertson, M. Cushman, Z. Wang, A. G. Stewart // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – V. 61, I. 5. – P. 1053–1069.
80. Leese, M. P. A-Ring-Substituted Estrogen-3-O-sulfamates: Potent Multitargeted Anticancer Agents / M. P. Leese, H. A. M. Hejaz, M. F. Mahon, S. P. Newman, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48, I. 16. – P. 5243–5256.
81. Kiuru, P. S. Short synthesis of 2-methoxyestradiol and 2-hydroxyestradiol / P. S. Kiuru, K. Wähälä // *Steroids* – 2003. – V. 68, I. 4. – P. 373–375.
82. Hou, Yu. A Short, Economical Synthesis of 2-Methoxyestradiol, an Anticancer Agent in Clinical / Yu. Hou, C. Y. Meyers, M. Akomeah // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74, I. 16. – P. 6362–6364.
83. Slocum, D. W. *ortho*-Lithiations Reassessed: the Advantages of Deficiency Catalysis in Hydrocarbon Media / D. W. Slocum, T. K. Reinscheld, C. B. White, M. D. Tim-

- mons, P. A. Shelton, M. G. Slocum, R. D. Sandlin, E. G. Holland, D. Kusmic, J. A. Jennings, K. C. Tekin, Q. Nguyen, S. J. Bush, J. M. Keller, P. E. Whitley // *Organometallics* – 2013. – V. 32, I. 6. – P. 1674–1686.
84. Pat. US 5763432 A. Steroid inhibitors of estrone sulfatase and associated pharmaceutical compositions and methods of use / M. Tanabe, R. H. Peters, W.-R. Chao, K. Shigeno. – Pub. 1998. – 23 pp.
85. Peters, R. H. Steroidal oxathiazine inhibitors of estrone sulfatase / R. H. Peters, W.-R. Chao, B. Sato, K. Shigeno, N. T. Zaveri, M. Tanabe // *Steroids*. – 2003. – V. 68, I. 1. – P. 97–110.
86. Panchapakesan, G. Synthesis of 2-substituted 17 $\beta$ -hydroxy/17-methylene estratrienes and their in vitro cytotoxicity in human cancer cell cultures / G. Panchapakesan, V. Dhayalan, N. D. Moorthy, N. Saranya, A. K. Mohanakrishnan // *Steroids*. – 2011. – V. 76, I. 13. – P. 1491–1504.
87. Bubert, C. 3,17-Disubstituted 2-Alkylestra-1,3,5(10)-trien-3-ol Derivatives: Synthesis, In Vitro and In Vivo Anticancer Activity / C. Bubert, M. P. Leese, M. F. Mahon, E. Ferrandis, S. Regis-Lydi, P. G. Kasprzyk, S. P. Newman, Y. T. Ho, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, I. 18. – P. 4431–4443.
88. Rao, P. N. A new, practical synthesis of 2-methoxyestradiols / P. N. Rao, J. W. Cesac // *Steroids* – 2002. – V. 67, I. 13-14. – P. 1065–1070.
89. Parihar, S. Synthesis of combretastatin A4 analogues on steroidal framework and their anti-breast cancer activity / S. Parihar, A. Kumar, A. K. Chaturvedi, N. Kumar Sachan, S. Luqman, B. Changkija, M. Manohar, O. Prakash, D. Chanda, F. Khan, C. S. Chanotiya, K. Shanker, A. Dwivedi, R. Konwar, A. S. Negia // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – V. 137. – P. 332–344.
90. Prakasham, A. P. A simple and convenient synthesis of 2-methoxyestradiol from estrone / A. P. Prakasham, K. Shanker, A. S. Negi // *Steroids* – 2012. – V. 77, I. 5. – P. 467–470.
91. Solum, E. J. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of new analogs of the anti-cancer agent 2-methoxyestradiol: potent inhibitors of angiogenesis / E. J. Solum, J.-J. Cheng, I. Sylte, A. Vika, T. V. Hansen // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 32497–32504.
92. Akselsen, Ø. W. *ortho*-Formylation of estrogens. Synthesis of the anti-cancer agent 2-methoxyestradiol / Ø. W. Akselsen, T. V. Hansen // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67, I. 40. – P. 7738–7742.
93. Dal Prà, M. Targeting RORs nuclear receptors by novel synthetic steroidal inverse agonists for autoimmune disorders / M. Dal Prà, D. Carta, G. Szabadkai, M. Suman, Y. Frión-Herrera, N. Paccagnella, G. Castellani, S. De Martin, M. G. Ferlin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26, I. 8. – P. 1686–1704.

94. Wu, S. Phosphorous Acid-Catalyzed Alkylation of Phenols with Alkenes / S. Wu, J. Dong, D. Zhou, W. Wang, L. Liu, Y. Zhou // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, I. 22. – P. 14307–14314.
95. Van Gansbeke, K. Regioselective monoalkylation of 17 $\beta$ -estradiol for the synthesis of cytotoxic estrogens / K. Van Gansbeke, E. J. Solum, S. Liekens, A. Vika, T. V. Hansen // *Steroids.* – 2017. – V. 124. – P. 54–59.
96. Parnes, R. Reductive Alkylation of Arenes by a Thiol-Based Multicomponent Reaction / R. Parnes, D. Pappo // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, I. 12. – P. 2924–2927.
97. Pat. WO 2016132355 A1. Introduction of alkyl substituents to aromatic compounds / D. Pappo, R. Parnes. – Pub. 2016. – 87 pp.
98. Yu, C. Cu-Catalyzed Cross-Dehydrogenative ortho-Aminomethylation of Phenols / C. Yu, F. W. Patureau // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57, I. 36. – P. 11807–11811.
99. Zhang, W. Lewis acid-promoted site-selective cyanation of phenols / W. Zhang, W. Yang, W. Zhao // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – I. 18. – P. 4604–4609.
100. Xu, G.-Q. Transition-Metal-Free Selective C–H Benzylolation of Tertiary Arylamines by a Dearomatization-Aromatization Sequence / G.-Q. Xu, Z.-T. Feng, J.-T. Xu, Z.-Y. Wang, Y. Qin, P.-F. Xu // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24, I. 52. – P. 13778–13782.
101. Roy, S. Hexafluoroisopropanol and Acetyl Chloride Promoted Catalytic Hydroarylation with Phenols / S. Roy, H. F. Motiwala, K. M. Koshlap, J. Aubé // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018, I. 3. – P. 306–315.
102. Naksomboon, K. S,O-ligand-promoted palladium-catalyzed C–H olefination of arenes with allylic substrates / K. Naksomboon, Y. Álvarez-Casao, M. Uiterweerd, N. Westerveld, B. Maciá, M. Á. Fernández-Ibáñez // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59, I. 4. – P. 379–382.
103. Naksomboon, K. S,O-Ligand-Promoted Palladium-Catalyzed C-H Functionalization Reactions of non-Directed Arenes / K. Naksomboon, C. Valderas, M. Gómez-M., Y. Álvarez-Casao, M. Á. Fernández-Ibáñez // *ACS Catal.* – 2017. – V. 7, I. 9. – P. 6342–6346.
104. Yin, B. Dual ligand-promoted palladium-catalyzed nondirected C–H alkenylation of aryl ethers / B. Yin, M. Fu, L. Wang, J. Liu and Q. Zhu // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 3293–3296.
105. Dou, Y. Regioselective Direct o-Alkenylation of Unprotected Phenols via Pd(II)-catalyzed C-H Functionalization / Y. Dou, K. Kenry, J. Liu, J. Jiang, Q. Zhu // *Chem. Eur. J.* – 2019. – V. 25, I. 28. – P. 6896–6901.

106. Xu, J. Sequential Functionalization of meta-C–H and ipso-C–O Bonds of Phenols / J. Xu, J. Chen, F. Gao, S. Xie, X. Xu, Z. Jin, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141, I. 5. – P. 1903–1907.
107. Jereb, M. Acid-promoted direct electrophilic trifluoromethylthiolation of phenols / M. Jereb, K. Gosak // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – P. 3103–3115.
108. Chen, D. Metal-free O–H/C–H difunctionalization of phenols by o-hydroxy-arylsulfonium salts in water / D. Chen, Q. Feng, Y. Yang, X.-M. Cai, F. Wang, S. Huang // *Chem. Sci.* – 2017. – V. 8. – P. 1601–1606.
109. Bedford, R. B. Palladium-Catalyzed Ortho-Arylation of Carbamate-Protected Estrogens / R. B. Bedford, P. B. Brenner, S. J. Durrant, T. Gallagher, C. Méndez-Gálvez, M. Montgomery // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, I. 9. – P. 3473–3478.
110. Xiao, B. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C–H Activation/C–O Cyclization / B. Xiao, T.-J. Gong, Z.-J. Liu, J.-H. Liu, D.-F. Luo, J. Xu, L. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133, I. 24. – P. 9250–9253.
111. Chang, S. Mechanism-Driven Approach to Develop a Mild and Versatile C–H Amidation via Ir(III) Catalysis / S. Chang, Y. Hwang, Y. Park // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23, I. 46. – P. 11147–11152.
112. Ba, M.-Yu. Concise synthesis of 2-methoxyestradiol from 17 $\beta$ -estradiol through the C(sp<sup>2</sup>)-H hydroxylation / M.-Yu Ba, Li-Wen Xia, H.-L. Li, Y.-G. Wang, Y.-N. Chu, Q. Zhao, C.-P. Hu, X.-T. He, T.-X. Li, Kai-Yue Liang, Ya-Han Zhang, L. Yang, W.-H. Xie, H. Yang, M.-R. Sun // *Steroids* – 2019. – V. 146. – P. 99–103.
113. Sun, M.-R. Concise synthesis of 2-methoxyestradiol through C(sp<sup>2</sup>)-H methoxylation / M.-R. Sun, Y.-Y. Kang, Y.-T. Duan, H.-M. Liu // *Steroids* – 2020. – V. 162. – eA. 108697.
114. Pilevar, A. Tuning the Reactivity of Peroxo Anhydrides for Aromatic C–H Bond Oxidation / A. Pilevar, A. Hosseini, M. Šekutor, H. Hausmann, J. Becker, K. Turke, P. R. Schreiner // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, I. 17. – P. 10070–10079.
115. Kanoh, N. A mild two-step propargylation of aromatic bioactive small molecules / N. Kanoh, T. Okamura, T. Suzuki, Y. Iwabuchi // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 7190–7195.
116. Stéphan, E. Access to new steroids via a (1,2) Wittig rearrangement / E. Stéphan, M. Dousset, N. Foy, G. Jaouen // *J. Chem. Research (S)*. – 2002, I. 10. – P. 506–507.
117. Njar, V. High-Yield Synthesis of Novel Imidazoles and Triazoles from Alcohols and Phenols / V. C. O. Njar // *Synthesis*. – 2000, I. 14. – P. 2019–2028.
118. Chen, J. Late-Stage Deoxyfluorination of Phenols with PhenoFluorMix / J. Chen, T. Ritter // *Org. Synth.* – 2019. – V. 96. – P. 16–35.



119. Maltais, R. Development of a Gram-Scale Synthesis of PBRM, an Irreversible Inhibitor of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 / R. Maltais, D. Poirier // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2019. – V. 23, I. 11. – P. 2323–2335.
120. Agoston, G. E. Synthesis, antiproliferative, and pharmacokinetic properties of 3- and 17-double-modified analogs of 2-methoxyestradiol / G. E. Agoston, J. H. Shah, L. Suwandi, A. D. Hanson, X. Zhan, T. M. LaVallee, V. Pribluda, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, I. 21. – P. 6241–6244.
121. Maltais, R. Discovery of a Non-Estrogenic Irreversible Inhibitor of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 from 3-Substituted-16 $\beta$ -(m-carbamoylbenzyl)-estradiol Derivatives / R. Maltais, D. Ayan, A. Trottier, X. Barbeau, P. Lagüe, J.-E. Bouchard, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, I. 1. – P. 204–222.
122. Liu, J. Fulvestrant-3 Boronic Acid (ZB716): An Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Downregulator (SERD) / J. Liu, S. Zheng, V. L. Akerstrom, C. Yuan, Y. Ma, Q. Zhong, C. Zhang, Q. Zhang, S. Guo, P. Ma, E. V. Skripnikova, M. R. Bratton, A. Pannuti, L. Miele, T. E. Wiese, G. Wang // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, I. 17. – P. 8134–8140.
123. Pat. WO 2016004166 A1. Boron-based prodrug strategy for increased bioavailability and lower-disage requirements for drug molecules containing at least one phenol (or aromatic hydroxyl) group / G. Wang, Q. Zhong, S. Zheng. – Pub. 2016. – 61 pp.
124. Ricardo, M. G. Introducing the Petasis Reaction for Late-Stage Multicomponent Diversification, Labeling, and Stapling of Peptides / M. G. Ricardo, D. Llanes, L. A. Wessjohann, D. G. Rivera // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58, I. 9. – P. 2700–2704.
125. Suwandi, L. S. Synthesis and antitumor activities of 3-modified 2-methoxyestradiol analogs / L. S. Suwandi, G. E. Agoston, J. H. Shah, A. D. Hanson, X. H. Zhan, T. M. LaVallee, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, I. 22. – P. 6459–6462.
126. Pat. WO 2014128108 A1. Estra-1,3,5(10),16-tetraene-3-carboxamides for inhibition 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1 C3) / U. Bothe, M. Buselmann, N. Barak, A. Rotgeri, O. M. Fischer, T. Marquardt. – Pub. 2014. – 98 pp.
127. Purushottamachar, P. Identification of Novel Steroidal Androgen Receptor Degrading Agents Inspired by Galeterone 3 $\beta$ -Imidazole Carbamate / P. Purushottamachar, A. K. Kwegyir-Afful, M. S. Martin, V. P. Ramamurthy, S. Ramalingam, V. C. O. Njar // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 7, I. 7. – P. 708–713.
128. Pat. US 7371741 B2. Estradiol derivatives and pharmaceutical compositions using same / G. E. Agoston, T. M. LaVallee, V. S. Pribluda, J. H. Shah, A. M. Treston. – Pub. 2008. – 61 pp.
129. Pat. US 7498322 B2. Antiangiogenic agents / G. E. Agoston, J. H. Shah, L. Suwandi, T. M. LaVallee, A. M. Treston. – 2009. – 33 pp.



130. Fang, Z. Structure elucidation by synthesis of four metabolites of the antitumor drug ENMD-1198 detected in human plasma samples / Z. Fang, G. E. Agoston, G. Ladouceur, A. M. Treston, LiQuan Wang, M. Cushman // *Tetrahedron* – 2009. – V. 65, I. 51. – P. 10535–10543.
131. Pat. WO 2008124922 A1. 17alpha-substituted steroids as systemic antiandrogens and selective androgen receptor modulators / F. Labrie, S. Gauthier, J. Cloutier, J. Mailhot, S. Potvin, S. Dion, J.-Y. SancÉau. – Pub. 2008. – 180 pp.
132. Taeufer, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of N,N-Dimethylanilines via Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Triflates / T. Taeufer, J. Pospech // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85, I. 11. – P. 7097–7111.
133. Fu, W. Ch. Exploiting Aryl Mesylates and Tosylates in Catalytic Mono- $\alpha$ -arylation of Aryl- and Heteroarylketones / W. Ch. Fu, C. M. So, O. Y. Yuen, I. T. Chuk Lee, F. Y. Kwong // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18, I. 8. – P. 1872–1875.
134. Ivanov, A. Synthesis and phosphatase inhibitory activity of 3-alkynylestrones and their derivatives / A. Ivanov, S. Boldt, Z. un Nisa, S. J. Ali Shah, P. Ehlers, A. Villingier, G. Schneider, J. Wölfling, Q. Rahman, J. Iqbalb, P. Langer // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. –P. 11118–11127.
135. Yi, X. Palladium-catalyzed fluoroacylation of (Hetero)arylboronic acid with fluorothioacetates at ambient temperature / X. Yi, Y.-F. Cao, X. Wang, H. Xu, S.-R. Ban, H.-X. Dai // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V. 61, I. 16. – Art.151780.
136. Whitaker, L. One-pot borylation/Suzuki–Miyaura  $sp^2$ – $sp^3$  cross-coupling / L. Whitaker, H. Y. Harb, A. P. Pulis // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – P. 9364-9367.
137. Kim, S. Site-Selective C–H Amidation of 2-Aryl Quinazolinones Using Nitrene Surrogates / S. Kim, D. Jeoung, K. Kim, S. B. Lee, S. H. Lee, M. S. Park, P. Ghosh, N. K. Mishra, S. Hong, I. S. Kim // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020, I. 46. – P. 7134-7143.
138. Vandavasi, J. K. A Nickel-Catalyzed Carbonyl-Heck Reaction / J. K. Vandavasi, X. Hua, H. B. Halima, S. G. Newman // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56, I. 48. – P. 15441–15445.
139. Konishi, H. Palladium-catalyzed external-CO-free reductive carbonylation of aryl sulfonates / H. Konishi, M. Kumon, M. Yamaguchi, K. Manabe // *Tetrahedron* – 2020. – V. 76, I. 48. – Art. 131639.
140. Pat. WO 2010059943 A2. Fluorination of organic compounds / T. Ritter, T. Furuya, P.-P. Tang. – Pub. 2010. – 137 pp.
141. Ichiiishi, N. Cu-Catalyzed Fluorination of Diaryliodonium Salts with KF / N. Ichiiishi, A. J. Canty, B. F. Yates, M. S. Sanford // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15, I. 19. – P. 5134–5137.
142. Lee, E. A fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging / E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Fu-

ruya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter // *Science* – 2011. – V. 334, I. 6056. – P. 639–642.

143. Akiyama, T. Self-Assembled Multilayer Iron(0) Nanoparticle Catalyst for Ligand-Free Carbon–Carbon/Carbon–Nitrogen Bond-Forming Reactions / T. Akiyama, Y. Wada, M. Yamada, Y. Shio, T. Honma, S. Shimoda, K. Tsuruta, Y. Tamenori, H. Haneoka, T. Suzuki, K. Harada, H. Tsurugi, K. Mashima, J. Hasegawa, Y. Sato, M. Arisawa // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22, I. 18. – P. 7244–7249.
144. Jin, S. Visible Light-Induced Borylation of C–O, C–N, and C–X Bonds / S. Jin, H. T. Dang, G. C. Haug, R. He, V. D. Nguyen, V. T. Nguyen, H. D. Arman, K. S. Schanze, O. V. Larionov // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – V. 142, I. 3. – P. 1603–1613.
145. Geng, S. Development and Mechanistic Studies of Iron-Catalyzed Construction of Csp<sup>2</sup>-B Bonds via C–O Bond Activation / S. Geng, J. Zhang, S. Chen, Z. Liu, X. Zeng, Y. He, Z. Feng // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22, I. 14. – P. 5582–5588.
146. Heravi, M. M. Nickel-catalyzed reductive amidation of aryl-triazine ethers / M. M. Heravi, F. Panahi, N. Iranpoor // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 1992–1995.
147. Heravi, M. M. Nickel-Catalyzed Deoxycyanation of Activated Phenols via Cyanurate Intermediates with Zn(CN)<sub>2</sub>: A Route to Aryl Nitriles / M. M. Heravi, F. Panahi, N. Iranpoor // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, I. 9. – P. 2753–2756.
148. Lauro, F.-V. Design and Synthesis of Some Estradiol Derivatives Using an Estradioldicarbaldehyde as Chemical Tool / F.-V. Lauro, D.-C. Francisco, G.-C. Elodia, R.-N. Marcela, P.-G. Eduardo, L.-R. Maria, C. L. Abelardo // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – V. 12, I. 10. – P. 699–707.
149. Lauro, F.-V. Design and synthesis of a new furan-steroid-propanone derivative using some chemical strategies / F.-V. Lauro, R.-N. Marcela, L.-R. Maria, D. C. Francisco, G.-E. E. Alejandra, M.-A. Virginia, O.-A. Yazmin // *Steroids* – 2020. – V. 160. – Art. 108654.
150. Pellissier, H. The Birch reduction of steroids. A review / H. Pellissier, M. Santelli // *Org. Prep. Proc. Int.* – 2009. – V. 34, I. 6. – P. 609–642.
151. Pat. WO 2004078774 A1. Process for the production of tibolone / A. K. Greenwood, D. McHattie, P. Bhatarah P. – Pub. 2004. – 60 pp.
152. Lei, P. A Practical and Chemoselective Ammonia-Free Birch Reduction / P. Lei, Y. Ding, X. Zhang, A. Adijiang, H. Li, Y. Ling, J. An // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, I. 12. – P. 3439–3442.
153. Peters, B. K. Scalable and safe synthetic organic electroreduction inspired by Li-ion battery chemistry / B. K. Peters, K. X. Rodriguez, S. H. Reisberg, S. B. Beil, D. P. Hickey, Yu Kawamata, M. Collins, J. Starr, L. Chen, S. Udyavara, K. Klunder, T. J. Gorey, S. L. Anderson, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran // *Science* – 2019. – V. 363, I. 6429. – P. 838–845.

154. Gold, A. M. Synthesis and Reactions of Steroidal Quinolins / A. M. Gold, E. Schwenk // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – V. 80, I. 21. – P. 5683–5687.
155. Rufer, C. Totalsynthese optisch aktiver Steroide, VII. Synthese und Eigenschaften von modifizierten Östratrien-Derivaten / C. Rufer, E. Schröder, H. Gibian // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1971. – V. 752, I. 1. – S. 1–13.
156. Hylarides, M. D. Synthesis of 1-bromoestradiol / M. D. Hylarides, A. A. Leon, F. A. Mettler Jr., D. S. Wilbur // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49, I. 15. – P. 2744–2745.
157. Hylarides, M. D. Synthesis of 1-chloroestradiol / M. D. Hylarides, A. A. Leon, F. A. Mettler // Steroids – 1984. – V. 43, I. 2. – P. 219–224.
158. Omar, A. Novel 2'-substitutedamino-3-methoxy-16 $\alpha$ -bromo-17-oxoestra-3,5(10)-dieno[1,2-b]thiazoles / A. Omar, O.M. Aboulwafa // J. Heterocyclic Chem. – 1984. – V. 21, I. 6. – P. 1665–1667.
159. Napolitano, E. Synthesis of 1,11 $\beta$ -ethanoestra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol: a novel bridged steroid derivative / E. Napolitano, R. Fiaschi, R. Hanson // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1989, I. 18. – P. 1330–1331.
160. Stack, D. E. Molecular characteristics of catechol estrogen quinones in reactions with deoxyribonucleosides / D. E. Stack, J. Byun, M. L. Gross, E.G. Rogan, E. L. Cavalieri // Chem. Res. Toxicol. – 1996. – V. 9, I. 5. – P. 851–859.
161. Esguerra, K. V. N. A Bioinspired Catalytic Aerobic Functionalization of Phenols: Regioselective Construction of Aromatic C–N and C–O Bonds / K. V. N. Esguerra, J.-Philip Lumb // ACS Catal. – 2017. – V. 7, I. 5. – P. 3477–3482.
162. Künzer, H. Regioselective functionalization of 3-oxygenated estra-1,3,5(10)-trienes AT C-1 VIA ( $\eta^6$ -arene)Cr(CO)<sub>3</sub> complexes / H. Künzer, M. Thiel // Tetrahedron Lett. – 1988. – V. 29, I. 26. – P. 3223–3226.
163. Bonazaba Milandou, L. J. C. Superacid-Catalyzed Trifluoromethylthiolation of Aromatic Amines / L. J. C. Bonazaba Milandou, H. Carreyre, S. Alazet, G. Greco, A. Martin-Mingot, C. Nkounkou Loumpangou, J.-M. Ouamba, F. Bouazza, T. Billard, S. Thibaudeau // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56, I. 1. – P. 169–172.
164. Karam, O. Efficient oxidative *ipso*-fluorination of *para*-substituted phenols using pyridinium polyhydrogen fluoride in combination with hypervalent iodine(III) reagents / O. Karam, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, A. Cousson // Tetrahedron – 2004. – V. 60, I. 31. – P. 6629–6638.
165. Lista, L. Practical one-pot conversion of 17 $\beta$ -estradiol to 10 $\beta$ -hydroxy- (p-quinol) and 10 $\beta$ -chloro-17 $\beta$ -hydroxyestra-1,4-dien-3-one / L. Lista, P. Manini, A. Napolitano, A. Pezzella, M. d'Ischia // Steroids – 2006. – V. 71, I. 8. – P. 670–673.
166. Prokai-Tatrai, K. Mechanistic investigations on the antioxidant action of a neuroprotective estrogen derivative / K. Prokai-Tatrai, P. Perjesi, N. M. Rivera-Portalatin, J. W. Simpkins, L. Prokai // Steroids – 2008. – V. 73, I. 3. – P. 280–288.

167. Prokai-Tatrai, K. 10 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,4-dien-3-one: A Bioprecursor Prodrug Preferentially Producing 17 $\alpha$ -Estradiol in the Brain for Targeted Neurotherapy / K. Prokai-Tatrai, V. Nguyen, L. Prokai // ACS Chem. Neurosci. – 2018. – V. 9, I. 11. – P. 2528–2533.
168. Zhou, X. Catalyst-Controlled Regiodivergent Alkyne Insertion in the Context of C–H Activation and Diels-Alder Reactions: Synthesis of Fused and Bridged Cycles / X. Zhou, Y. Pan, X. Li // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56, I. 28. – P. 8163–8167.
169. Tan, Y.-X. CuH-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Reductive Coupling of Allenes to Enones / Y.-X. Tan, X.-Qi Tang, P. Liu, De-S. Kong, Y.-L. Chen, P. Tian, G.-Q. Lin // Org. Lett. – 2018. – V. 20, I. 1. – P. 248–251.
170. Lu, H. Highly Stereoselective Assembly of Polycyclic Molecules from 1,6-Enynes Triggered by Rhodium(III)-Catalyzed C–H Activation / H. Lu, Z. Fan, C. Xiong, Ao Zhang // Org. Lett. – 2018. – V. 20, I. 10. – P. 3065–3069.
171. Munakala, A. Silver(I)-Catalyzed Oxidative Intramolecular Cyclopropanation: Access to Complex Tricyclo[3.3.1.0]nonanediones via Semipinacol-Type Rearrangement / A. Munakala, K. K. Gollapelli, J. B. Nanubolu, R. Chegondi // Org. Lett. – 2020. – V. 22, I. 17. – P. 7019–7024.
172. Murahashi, S.-I. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Dearomatization of Phenols to 4-(*tert*-Butylperoxy)cyclohexadienones: Synthesis of 2-Substituted Quinones from *p*-Substituted Phenols / S.-I. Murahashi, N. Miyaguchi, S. Noda, T. Naota, A. Fujii, Y. Inubushi, N. Komiya // Eur. J. Org. Chem. – 2011, I. 27. – P. 5355–5365.
173. Ratnikov, M. O. Dirhodium-Catalyzed Phenol and Aniline Oxidations with T-HYDRO. Substrate Scope and Mechanism of Oxidation / M. O. Ratnikov, L. E. Farkas, E. C. McLaughlin, G. Chiou, H. Choi, S. H. El-Khalafy, M. P. Doyle // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76, I. 8. – P. 2585–2593.
174. Pat. US 3959322 A. Synthesis of 13-alkyl-gon-4-ones / G. A. Hughes, H. Smith. – Pub. 1976. – 58 pp.
175. Goto, G. Synthesis and Antiandrogenic Activity of 16 $\beta$ -Substituted-17 $\beta$ -hydroxysteroids / G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga, M. Masuoka, R. Nakayama, T. Miki // Chem. Pharm. Bull. – 1978. – V. 26, I. 6. – P. 1718–1728.
176. Garrec, K. Cp<sub>2</sub>ZrMeCl: A Reagent for Asymmetric Methyl Addition / K. Garrec, S. P. Fletcher // Org. Lett. – 2016. – V. 18, I. 15. – P. 3814–3817.
177. Caprioglio, D. An alternative synthesis of the breast cancer drug fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>): catalyst control over C–C bond formation / D. Caprioglio, S. P. Fletcher // Chem. Commun. – 2015. – V. 51. – P. 14866–14868.
178. Pat. CN 104387435 A. New compound and preparation method and application thereof / L. Wenjuan, M. Lan. – Pub. 2015. – 14 pp.

179. Pat. US 2006030552 A1. Process for the preparation of 7 $\alpha$ -alkylated 19-nor-steroids / P. L. MacDonald, E. Bigatte, P. Rossetto. – Pub. 2006. – 48 pp.
180. Pat. US 6500669 B1. Programmable genotoxic agents and uses therefor / J. M. Essigmann, R. G. Croy, K. J. Yarema; M. Morningstar. – Pub. 2002. – 48 pp.
181. Brazier, E. J. Fulvestrant: From the Laboratory to Commercial-Scale Manufacture / E. J. Brazier, P. J. Hogan, C. W. Leung, A. O’Kearney-McMullan, A. K. Norton, L. Powell, G. E. Robinson, E. G. Williams // Org. Proc. Res. Dev. – 2010. – V. 14. – P. 544–552.
182. Li, C. Stereoselective synthesis of some methyl-substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803 / C. Li, W. Qiu, Z. Yang, J. Luo, F. Yang, M. Liu, J. Xie, J. Tang // Steroids – 2010. – V. 75, I. 12. – P. 859–869.
183. Ahmed, N. A novel and stereoselective synthesis of 7 $\alpha$ -alkynylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -estradiol / N. Ahmed, J. E. van Lier // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48, I. 33. – P. 5723–5726.
184. Labaree, D. C. Synthesis and Evaluation of B-, C-, and D-Ring-Substituted Estradiol Carboxylic Acid Esters as Locally Active Estrogens / D. C. Labaree, J.-X. Zhang, H. A. Harris, C. O’Connor, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg // J. Med. Chem. – 2003. – V. 46, I. 10. – P. 1886–1904.
185. Ali, H. Synthesis of nitrile derivatives of estrogens / H. Ali, J. E. van Lier // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12, I. 20. – P. 2847–2849.
186. Pat. WO 2015181116 A1. Process and intermediates for the preparation of 7-alkylated steroids / E. A. Perez, J. A. H. Turiel, N. F. J. Gallo, B.-L. A. Lorente, E. L. A. Garcia. – Pub. 2015. – 78 pp.
187. Pat. US 2001039269 A1. Synthesis of anti-estrogenic and other therapeutic steroids from 21-hydroxy-19-norpregna-4-en-3-one / R. H. Peters, J. Liu, J. G. Johansson, K. Ryan, W.-R. Chao, M. Tanabe. – Pub. 2001. – 51 pp.
188. Verdier-Pinard, P. A Steroid Derivative with Paclitaxel-Like Effects on Tubulin Polymerization / P. Verdier-Pinard, Z. Wang, A. K. Mohanakrishnan, M. Cushman, E. Hamel // Mol. Pharmacol. – 2000. – V. 57, I. 3. – P. 568–575.
189. Wang, Z. Synthesis of B-Ring Homologated Estradiol Analogues that Modulate Tubulin Polymerization and Microtubule Stability / Z. Wang, D. Yang, A. K. Mohanakrishnan, P. E. Fanwick, P. Nampoothiri, E. Hamel, M. Cushman // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43, I. 12. – P. 2419–2429.
190. Pat. US 6696436 B1. B-homoestra-1,3,5(10)-trienes as modulators of tubulin polymerization / E. Hamel, M. S. Cushman. – Pub. 2004. – 22 pp.
191. Banerjee, S. An estradiol-conjugate for radiolabelling with <sup>177</sup>Lu: an attempt to prepare a radiotherapeutic agent / S. Banerjee, T. Das, S. Chakraborty, G. Samuel, A. Korde, M. Venkatesh, M. R. A. Pillai // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – V. 13, I. 13. – P. 4315–4322.

192. Pat. US 2003092692 A1. Cytoprotective steroids (II) / R. F. Lathe, J. R. Seckl, K. F. Martin, E. A. Wulfert. – Pub. 2003. – 15 pp.
193. Mons, S. An Efficient Synthesis of 6-Oxo-17- $\beta$ -Estradiol and its O-Carboxymethyl Oxime / S. Mons, L. Lebeau, C. Mioskowski // *Synth. Commun.* – 1998. – V. 28, I. 2. – P. 213–218.
194. Zhao, L. Design, Synthesis, and Estrogenic Activity of a Novel Estrogen Receptor Modulator A Hybrid Structure of 17 $\beta$ -Estradiol and Vitamin E in Hippocampal Neurons / L. Zhao, C. Jin, Z. Mao, M. B. Gopinathan, K. Rehder, R. D. Brinton // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, I. 18. – P. 4471–4481.
195. Allan, G. M. Modification of Estrone at the 6, 16, and 17 Positions: Novel Potent Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 / G. M. Allan, H. R. Lawrence, J. Cornet, C. Bubert, D. S. Fischer, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, J. M. Day, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49, I. 4. – P. 1325–1345.
196. Pat. US 5633392 A. Estrenes for inducing hypothalamic effects / D. L. Berliner, N. W. Adams, C. L. Jennings-White. – Pub. 1997. – 63 pp.
197. Pat. US 6057439 A. Steroids as neurochemical stimulators of the VNO to alleviate symptoms of PMS and anxiety / C. L. Jennings-White, D. L. Berliner, N. W. Adams, L. Monti-Bloch. – Pub. 2000. – 284 pp.
198. Pat. US 6117860 A. Steroids as neurochemical stimulators of the VNO to treat paroxysmic tachycardia / C. L. Jennings-White, D. L. Berliner, N. W. Adams, L. Monti-Bloch. – Pub. 2000. – 299 pp.
199. Neto, C. Novel 7 $\alpha$ -alkoxy-17 $\alpha$ -(4'-halophenylethynyl)estradiols as potential SPECT/PET imaging agents for estrogen receptor expressing tumours: Synthesis and binding affinity evaluation / C. Neto, M. C. Oliveira, L. Gano, F. Marques, T. Yasuda, T. Thiemann, T. Kniess, I. Santos // *Steroids* – 2012. – V. 77, I. 11. – P. 1123–1132.
200. Gaši, K. P. Synthesis, anti-oxidant activity, and cytotoxicity of salicyloyl derivatives of estra-1,3,5(10)-triene and androst-5-ene / K. P. Gaši, E. Djurendić, S. Dojčinović-Vujašković, A. Gaković, S. Jovanović-Šanta, V. Kojić, M. Sakač // *Chem. Papers.* – 2012. – V. 66, I. 4. – P. 284–294.
201. Sakača, M. N. Synthesis and Estrogenic Activity Screening of Some 6,9-Disubstituted Estradiol Derivatives / M. N. Sakača, K. M. Penov Gaši, M. Popsavin, E. A. Djurendić, S. Andrić, R. M. Kovačević // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2005. – V. 70, I. 4. – P. 479–486.
202. Dwivedy, I. Synthesis and in vivo evaluation of 11-substituted estradiol derivatives as anti-implantation agents / I. Dwivedy, A. Gupta, A. Grover, V. Srivastava, M. M. Singh, S. Ray // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18, I. 14. – P. 4102–4105.

203. Modica, E. Novel Estrones by Oxidation of the Benzylic Positions of the Estrane Skeleton with tert-Butyl Hydroperoxide and Cobalt Acetate / E. Modica, G. Bombieri, D. Colombo, N. Marchini, F. Ronchetti, A. Scala, L. Toma // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – I. 15. – P. 2964–2971.
204. Tedesco, R. 6-Oxoestradiols from Estradiols: Exploiting Site Selective Metalation of Aralkyl Systems with Superbases / R. Tedesco, R. Fiaschi, E. Napolitano // *Synthesis* – 1995. – V. 1995, I. 12. – P. 1493–1495.
205. Kanbe, Y. Newly discovered orally active pure antiestrogens / Y. Kanbe, M.-H. Kim, M. Nishimoto, Y. Ohtake, T. Yoneya, I. Ohizumi, T. Tsunenari, K. Taniguchi, S.-I. Kaiho, Y. Nabuchi, H. Araya, S. Kawata, K. Morikawa, J.-C. Jo, H.-A. Kwon, H.-S. Lim, H.-Y. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, I. 18. – P. 4959–4964.
206. Cyrus, K. Jostling for Position: Optimizing Linker Location in the Design of Estrogen Receptor-Targeting PROTACs / K. Cyrus, M. Wehenkel, E.-Y. Choi, H. Lee, H. Swanson, K.-B. Kim // *ChemMedChem* – 2010. – V. 5, I. 7. – P. 979–985.
207. Pat. JP 2016027000 A. Steroidal compound and medicine comprising the same / M. Okamoto, N. Shimizu, J. Toyohara, K. Ishiwatari, K. Oda, M. Sakata, K. Shinozaki, N. Tonegawa. – Pub. 2016. – 19 pp.
208. Hussey, S. L. Synthesis of Chimeric 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Derivatives Linked to Cholesterol and Cholesterylamine / S. L. Hussey, E. He, B. R. Peterson // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4, I. 3. – P. 415–418.
209. Jiang, X.-R. Synthesis of 7 $\alpha$ -substituted derivatives of 17 $\beta$ -estradiol / X.-R. Jiang, J. W. Sowell, B. T. Zhu // *Steroids* – 2006. – V. 71, I. 5. – P. 334–342.
210. Pat. US 2012071455 A1. 6-Substituted demethyl-estradiol derivatives as selective ER-beta agonists / J. Yarger, S. H. Nye. – Pub. 2012. – 27 pp.
211. Spera, D. Estradiol derivatives bearing sulfur-containing substituents at the 11 $\beta$  or 7 $\alpha$  positions: versatile reagents for the preparation of estrogen conjugates / D. Spera, G. Cabrera, R. Fiaschi, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, E. Napolitano // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 12, I. 16. – P. 4393–4401.
212. Cadot, C. C6-(N,N-butyl-methyl-heptanamide) derivatives of estrone and estradiol as inhibitors of type 1 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: Chemical synthesis and biological evaluation / C. Cadot, Y. Laplante, F. Kamal, V. Luu-The, D. Poirier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15, I. 2. – P. 714–726.
213. Mitra, K. A Rationally Designed Genotoxin that Selectively Destroys Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells / K. Mitra, J. C. Marquis, S. M. Hillier, P. T. Rye, B. Zayas, A. S. Lee, J. M. Essigmann, R. G. Croy // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124, I. 9. – P. 1862–1863.



214. Skaddan, M. B. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Complexes: Models for Breast Cancer Imaging Agents / M. B. Skaddan, F. R. Wüst, J. A. Katzenellenbogen // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, I. 22. – P. 8108–8121.
215. Adamczyk, M. Synthesis of 6 $\beta$ -Aminoestradiol and Its Biotin, Acridinium, and Fluorescein Conjugates / M. Adamczyk, P. G. Mattingly, R. E. Reddy // *Steroids.* – 1998. – V. 63, I. 3. – P. 130–134.
216. Adamczyk, M. An efficient stereoselective synthesis of 6- $\alpha$ -aminoestradiol: Preparation of estradiol fluorescent probes / M. Adamczyk, P. G. Mattingly, R. E. Reddy // *Steroids.* – 1997. – V. 62, I. 6. – P. 462–467.
217. Hongqi Li, H. Improved synthesis of mestranol and ethinyl estradiol (EE) related degradation products as authentic references / Hongqi Li, Yanxi Song, Xianfu Peng // *Steroids.* – 2008. – V. 73, I. 5. – P. 488–494.
218. Numazawa, M. Synthesis and GC-MS of 6-Alkylestradiols, Possible Aromatase Reaction Products of 6-Alkylandrostenediones / M. Numazawa, A. Yoshimura // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – V. 44, I. 8. – P. 1530–1534.
219. Imamoto, T. Reactions of carbonyl compounds with Grignard reagents in the presence of cerium chloride / T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – V. 111, I. 12. – P. 4392–4398.
220. Plate, R. Synthesis of (3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yne-3,7,17-triol, a metabolite of ORG OD14, and its 7-epimer / R. Plate, R. C.A.L. van Wuijtswinkel, C. G.J. M. Jans, M. B. Groen // *Steroids.* – 2001. – V. 66, I. 2. – P. 117–126.
221. Okamoto, M. Optimization of the alkyl side chain length of fluorine-18-labeled 7 $\alpha$ -alkyl-fluoroestradiol / M. Okamoto, H. Shibayama, K. Naka, Y. Kitagawa, K. Ishiwata, I. Shimizu, J. Toyohara // *Nucl. Med. Biol.* – 2016. – V. 43, I. 8. – P. 512–519.
222. Blazejewski, J.-C. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of 7 $\alpha$ -Perfluoroalkylestradiol Derivatives / J.-C. Blazejewski, M. P. Wilmshurst, M. D. Popkin, C. Wakselman, G. Laurent, D. Nonclercq, A. Cleeren, Y. Ma, H.-S. Seo, G. Leclercq // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11, I. 3. – P. 335–345.
223. Mack, J. B. C. Ruthenium-Catalyzed C–H Hydroxylation in Aqueous Acid Enables Selective Functionalization of Amine Derivatives / J. B. C. Mack, J. D. Gipson, J. Du Bois, M. S. Sigman // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139, I. 28. – P. 9503–9506.
224. Doiuchi, D. Non-Heme-Type Ruthenium Catalyzed Chemo- and Site-Selective C–H Oxidation / D. Doiuchi, T. Nakamura, H. Hayashi, T. Uchida // *Chem. Asian J.* – 2020. – V. 15, I. 6. – P. 762–765.



225. Clark, J.R. Manganese-catalysed benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H amination for late-stage functionalization / J. R. Clark, K. Feng, A. Sookezian, M. C. White // *Nature Chem.* – 2018. – V. 10. – P. 583–591.
226. Bosnidou, A. E. Intermolecular Radical C(sp<sup>3</sup>)-H Amination under Iodine Catalysis / A. E. Bosnidou, K. Muñiz // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58, I. 22. – P. 7485–7489.
227. Bélanger, A. Regio and stereospecific synthesis of 11 $\beta$ -substituted 19-norsteroids: Influence of 11 $\beta$ -substitution on progesterone receptor affinity – (1) / A. Bélanger, D. Philibert, G. Teutsch // *Steroids* – 1981. – V. 37, I. 4. – P. 361–382.
228. Muddana, S. S. 11 $\beta$ -Alkyl- $\Delta^9$ -19-Nortestosterone Derivatives: High-Affinity Ligands and Potent Partial Agonists of the Androgen Receptor / S. S. Muddana, A. M. Price, M. M. MacBride, B. R. Peterson // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, I. 21. – P. 4985–4988.
229. Collins, D. J. The structure and function of oestrogens. IV. Synthesis of 17 $\alpha$ -ethynyoestradiol specifically polydeuterated in ring C / D. J. Collins, J. Sjøvall // *Aust. J. Chem.* – 1983. – V. 36, I. 2. – P. 339–360.
230. Spitz, I. M. Progesterone receptor antagonists // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2006. – V. 7, I. 10. – P. 882–90.
231. Hanson, R. N. Synthesis and evaluation of 11 $\beta$ -(4-Substituted phenyl) estradiol analogs: Transition from estrogen receptor agonists to antagonists / R. N. Hanson, E. Hua, J. A. Hendricks, D. Labaree, R. B. Hochberg // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, I. 12. – P. 3768–3780.
232. Hendricks, J. A. Synthesis of a spin-labeled anti-estrogen as a dynamic motion probe for the estrogen receptor ligand binding domain / J. A. Hendricks, S. V. Gullà, D. E. Budil, R. N. Hanson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, I. 4. – P. 1743–1746.
233. Hendricks, J. A. Synthesis of a spin-labeled anti-estrogen as a dynamic motion probe for the estrogen receptor ligand binding domain / J. A. Hendricks, R. N. Hanson, M. Amolins, J. M. Mihelcic, B. S. Blagg // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, I. 12. – P. 3635–3639.
234. Lobaccaro, C. Steroidal Affinity Labels of the Estrogen Receptor. 3. Estradiol 11 $\beta$ -n-Alkyl Derivatives Bearing a Terminal Electrophilic Group: Antiestrogenic and Cytotoxic Properties / C. Lobaccaro, J.-F. Pons, M.-J. Duchesne, G. Auzou, M. Pons, F. Nique, G. Teutsch, J.-L. Borgna // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40, I. 14. – P. 2217–2227.
235. Larkin, J. P. The Synthesis of 17 $\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ -arylestradiol: Large-Scale Application of the Cerium (III)-Mediated Alkylation of a Ketone / J. P. Larkin, C. Wehrey, P. Boffelli, H. Lagrault, G. Lemaitre, A. Nedelec, D. Prat // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2002. – V. 6, I. 1. – P. 20–27.

236. Prat, D. Industrial Synthesis of 4-Chloro,11 $\beta$ -arylestradiol: How to Circumvent a Poor Diastereoselectivity / D. Prat, F. Benedetti, G. F. Girard, L. N. Bouda, J. Lar-kin, C. Wehrey, J. Lenay // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2004. – V. 8, I. 2. – P. 219–228.
237. Pat. US 2004224933 A1. Novel process and intermediates for preparing 17-halogenated 19-norsteroid compounds / F. Nique, C. Moratille, P. Roussel, J. Bousquet. – Pub. 2004. – 9 pp.
238. Pat. US 2004229853 A1. Novel method and intermediates for preparing 19-norsteroid compounds / D. Prat, C. Moratille, F. Benedetti, L. Nait-Bouda. – Pub. 2004. – 27 pp.
239. Pat. US 4954490. 11.beta -substituted progesterone analogs / E. C. Cook, M. C. Wani, Y.-W. Lee, J. R. Reel, D. Rector. – Pub. 1990. – 14 pp.
240. Pat. WO 2007144674 A1. Industrial process for the synthesis of 17a-acetoxy-13b-[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione and new inter-mediate of the process / L. Dancsi, G. Visky, Z. Tuba, J. Csoergei, C. Molnar, E. Magyari. – Pub. 2007. – 24 pp.
241. Lao, K. Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxyestradiol ana-logs as dual selective estrogen receptor modulators (SERMs) and antiangiogenic agents / K. Lao, Y. Wang, M. Chen, J. Zhang, Q. You, H. Xiang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V.139. – P. 390–400.
242. Pat. US 2003114524 A1. Compounds with hydroxycarbonyl-halogenoalkyl side chain / J. Jo, H. Kwon, H. Lim, J. Choi, K. Morikawa, Y. Kanbe, M. Nishimoto, M. Kim, Y. Nishimura. – Pub. 2003. – 70 pp.
243. Ekhatov, I. V. Norethindrone acetate (NA) and ethinyl estradiol (EE) related oxidative transformation products in stability samples of formulated drug product: synthesis of authentic references / I. V. Ekhatov, T. Hurley, M. Lovdahl, T. J. Revitte, L. Guo, Y. Huang, S. Clipper, C. Colson // *Steroids* – 2002. – V. 67, I. 3-4. – P. 165–174.
244. Tedesco, R. Novel Stereoselective Synthesis of 11.beta.-Carbon-Substituted Estradiol Derivatives / R. Tedesco, R. Fiaschi, E. Napolitano // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60, I. 16. – P. 5316–5318.
245. Pat. WO 2015100420 A1. Cortistatin analogues and syntheses and uses thereof / M. D. Shair, J. Ramharter, H. E. Pelish, B. B.-J. Liao, J. Y. Ahn. – Pub. 2015. – 291 pp.
246. Alsayari, A. Design, synthesis, and biological evaluation of steroidal analogs as es-trogenic/anti-estrogenic agents / A. Alsayari, L. Kopel, M. S. Ahmed, A. Pay, T. Carlson, F. T. Halaweish // *Steroids* – 2017. – V. 118. – P. 32–40.
247. Kürti, L. A Short, Scalable Synthesis of the Carbocyclic Core of the Anti-Angiogenic Cortistatins from (+)-Estrone by B-Ring Expansion / L. Kürti, B. Czako, E. J. Corey // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10, I. 22. – P. 5247–5250.

248. Pat. WO2017112823 A1. Targeted selection of patients for treatments with specific cortistatin derivatives / M. D. Shair, H. E. Pelish, I. L. Nitulescu, J. Y. Ahn. – Pub. 2017. – 186 pp.
249. Bull, J. R. Synthesis and structure–activity studies of 8 $\alpha$ - and 9 $\beta$ -analogues of 14, 17-ethanoestradiol / J. R. Bull, P. D. de Koning // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 2000. – P. 1003–1013.
250. Wetzel, E. A. Synthesis and evaluation of 17 $\alpha$ -triazolyl and 9 $\alpha$ -cyano derivatives of estradiol / E. A. Wetzel, A. M. Hanson, C. L. Troutfetter, D. J. Burkett, D. S. Sem, W. A. Donaldson // Bioorg. Med. Chem. – 2020. – V. 28, I. 19. – Art. 115670.
251. Hendry, D. Radiolabelling of steroids: the synthesis of 17 $\alpha$ -[4-<sup>14</sup>C]trenbolone / D. Hendry, E. Knagg, N. A. Smith, G. T. Woolley // J. Label. Compd. Radiopharm. – 2013. – V. 56, I. 9-10. – P. 455–460.
252. Harburn, J. J. Synthesis of novel steroidal inhibitors of HIV-1 protease / J. J. Harburn, G. C. Lofius, B. A. Marples // Tetrahedron – 1998. – V. 54, I. 39. – P. 11907–11924.
253. D'Accolti, L. Oxidation of natural targets by dioxiranes. Part 6: on the direct regio- and site-selective oxyfunctionalization of estrone and of 5 $\alpha$ -androstane steroid derivatives / L. D'Accolti, C. Fusco, G. Lampignano, F. Capitelli, R. Curci // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49, I. 39. – P. 5614–5617.
254. Zhao, J. Chemoselective methylene oxidation in aromatic molecules / J. Zhao, T. Nanjo, E. C. de Lucca Jr, M. C. White // Nature Chem. – 2019. – V. 11. – P. 213–221.
255. Pat. US3980681 A. Process for the preparation of 11- $\beta$ -nitro-oxysteroids / P. J. Sykes, G. H. Phillipps, S. B. Laing, J. P. Turnbull. – Pub. 1976. – pp. 10.
256. Peters, R. H. 11 $\beta$ -Nitrate estrane analogs: potent estrogens / R. H. Peters, D. F. Crowe, M. A. Avery, W. K. M. Chong, M. Tanabe // J. Med. Chem. – 1989. – V. 32, I. 10. – P. 2306–2310.
257. Tedesco, R. 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Disubstituted estrogens: Probes for the shape of the ligand binding pocket in the estrogen receptor / R. Tedesco, J. A. Katzenellenbogen, E. Napolitano // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1997. – V. 7, I. 22. – P. 2919–2924.
258. Golubovskaya, L. E. A Simple Method of Obtaining 11-Keto-9 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trienes: Potential Reactants for the Synthesis of Steroidal Antigestagens / L. E. Golubovskaya, O. N. Minailova, V. M. Rzhiznikov // Pharm. Chem. J. – 2002. – V. 36. – P. 507–509.
259. Golubovskaya, L. E. Cytotoxic steroids with antiestrogenic activity of the 11 $\alpha$ -acyloxyestra-1,3,5(10)-triene series / L. E. Golubovskaya, Z. S. Smirnova, V. N. Tolkachev, V. M. Rzhiznikov // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2006. – V. 32. – P. 201–203.
260. Marchal, E. Prodigiosenes conjugated to tamoxifen and estradiol / E. Marchal, C. Figliola, A. Thompson // Org. Biomol. Chem. – 2017. – V. 15. – P. 5410–5427.

261. Márquez-Garbán, D. C. Antiestrogens in combination with immune checkpoint inhibitors in breast cancer immunotherapy / D. C. Márquez-Garbán, G. Deng, B. Comin-Anduix, A. J. Garcia, Y. Xing, H.-W. Chen, G. Cheung-Lau, N. Hamilton, M. E. Jung, R. J. Pietras // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – V. 193. – Art. 105415.
262. Pat. EP1169336 A1. Ent-Steroids as selectively active estrogens / S. Schwarz, D. Kosemund, G. Mueller, M. Richter, O. Peters, P. Droeschler, W. Elger, A. Hillisch, U. Boemer, K.-H. Fritzemeier, C. Hegele-Hartung. – Pub. 2002. – 79 pp.
263. Pat. EP1580192 A2. 16-Hydroxyestratrienes as selective estrogens / H. Kuenzer, R. Knauth, M. Lessl, K.-H. Fritzemeier, C. Hegele-Hartung; U. Boemer, G. Mueller, D. Kosemund. – Pub. 2005. – 62 pp.
264. Tietze, L. Enantioselective Total Synthesis of the Oral Contraceptive Desogestrel by a Double Heck Reaction / L. F. Tietze, I. K. Krimmelbein // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14, I. 5. – P. 1541–1551.
265. Bull, J. R. Synthetic Routes to 11-Oxygenated 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethanoestradiols / J. R. Bull, P. D. de Koning // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – I. 6. – P. 1189–1193.
266. Jin, Z. Synthesis of novel steroidal agonists, partial agonists, and antagonists for the glucocorticoid receptor / Z. Jin, H. Lin, S. Srinivasan, J. C. Nwachukwu, N. Bruno, P. R. Griffin, K. W. Nettles, T. M. Kamenecka // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27, I. 2. – P. Pages 347–353.
267. Pat. WO2016013030 A2. Hydroxysteroid compounds, their intermediates, process of preparation, composition and uses thereof / S. Dugar, D. Mahajan, G. F. Schreiner. – Pub. 2016. – 89 pp.
268. Zhang, J.-X. Synthesis of 11 $\beta$ -ether-17 $\alpha$ -ethinyl-3,17 $\beta$ -estradiols with strong ER antagonist activities / J.-X. Zhang, D. C. Labaree, R. B. Hochberg // *Chinese Chem. Lett.* – 2014. – V. 25, I. 4. – P. 567–570.
269. Agouridas, V. Fluorous tolerance of the estrogen receptor alpha as probed by 11-polyfluoroalkylestradiol derivatives / V. Agouridas, J.-C. Blazejewski, A. Cleeren, I. Laios, G. Leclercq, E. Magnier // *Steroids* – 2008. – V. 73, I. 3. – P. 320–327.
270. Agouridas, V. Synthesis of 11 $\beta$ -Perfluorohexylestradiol / V. Agouridas, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, M. E. Popkin // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70, I. 22. – P. 8907–8912.
271. Collins, B .S. L. Copper-Catalyzed Arylative Meyer-Schuster Rearrangement of Propargylic Alcohols to Complex Enones Using Diaryliodonium Salts / B .S. L. Collins, M. G. Suero, M. J. Gaunt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52, I. 22. – P. 5799–802.
272. Laplante, Y. Estradiol and estrone C-16 derivatives as inhibitors of type 1 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: Blocking of ER<sup>+</sup> breast cancer cell proliferation induced by estrone / Y. Laplante, C. Cadot, M.-A. Fournier, D. Poirier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, I. 4. – P. 1849–1860.

273. Maltais, R. Identification of fused 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -oxazinone-estradiol derivatives as a new family of non-estrogenic 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors / R. Maltais, A. Trottier, A. Delhomme, X. Barbeau, P. Lagüe, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 93. – P. 470–480.
274. Perron, V. Synthesis of 17 $\beta$ -estradiol-linked platinum(II) complexes and their cytotoxic activity on estrogen-dependent and -independent breast tumor cells / V. Perron, D. Rabouin, É. Asselin, S. Parent, R. C.-Gaudreault, G. Bérubé // *Bioorg. Chem.* – 2005. – V. 33, I. 1. – P. 1–15.
275. Saha, P. Design, synthesis, cytotoxic activity and estrogen receptor  $\alpha$  affinity of doxorubicin conjugates at 16 $\alpha$ -position of estrogen for site-specific treatment of estrogen receptor positive breast cancer / P. Saha, S. Fortin, V. Leblanc, S. Parent, É. Asselin, G. Bérubé // *Steroids* – 2012. – V. 77, I. 11. – P. 1113–1122.
276. Agoston, G. E. Synthesis and structure–activity relationships of 16-modified analogs of 2-methoxyestradiol / G. E. Agoston, J. H. Shah, T. M. LaVallee, X. Zhan, V. S. Prihluda, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15, I. 24. – P. 7524–7537.
277. Kuduk, S. D. Synthesis and evaluation of geldanamycin-estradiol hybrids / S. D. Kuduk, F. F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. V. 9, I. 9. – P. 1233–1238.
278. Boivin, R. P. Structure–Activity Relationships of 17 $\alpha$ -Derivatives of Estradiol as Inhibitors of Steroid Sulfatase / R. P. Boivin, V. Luu-The, R. Lachance, F. Labrie, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43, I. 23. – P. 4465–4478.
279. Tremblay, M. R. Solid-phase synthesis of phenolic steroids: Towards combinatorial libraries of estradiol derivatives / M. R. Tremblay, D. Poirier // *Tetrahedron Lett.* – 1999. V. 40, I. 7. – P. 1277–1280.
280. Oaksmith, J. M. Synthesis of a COMC–estradiol conjugate for targeted, tissue-selective cancer chemotherapy / J. M. Oaksmith, B. Ganem // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50, I. 26. – P. 3497–3498.
281. Labaree, D. C. Estradiol-16 $\alpha$ -carboxylic Acid Esters as Locally Active Estrogens / D. C. Labaree, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44, I. 11. – P. 1802–1814.
282. Pat. WO 2010142705 A1. Substituted 16,17-annellated steroid compounds for use in women's healthcare / F. A. Dijcks, H. J. J. Loozen, S. Addo, A. G. H. Ederveen. – Pub. 2010. – 29 pp.
283. Pat. EP 0869132 A1. Steroid compounds having contraceptive and anti-osteoporosis activity / H. J. J. Loozen. – Pub. 1998. – 22 pp.
284. Descôteaux, C. Improved synthesis of unique estradiol-linked platinum(II) complexes showing potent cytotoxic activity and affinity for the estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  / C. Descôteaux, V. Leblanc, G. Bélanger, S. Parent, É. Asselin, G. Bérubé // *Steroids* – 2008. – V. 73, I. 11. – P. 1077–1089.

285. Gupta, A. Simple and Efficient Synthesis of Steroidal Hybrids of Estrogen and Vitamin D3 / A. Gupta, R. Gueddah, G. Bérubé // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39, I. 1. – P. 61–69.
286. Pilgrim, B. S. Palladium-catalyzed enolate arylation as a key C–C bond-forming reaction for the synthesis of isoquinolines / B. S. Pilgrim, A. E. Gatland, C. H. A. Esteves, C. T. McTernan, G. R. Jones, M. R. Tatton, P. A. Procopiou, T. J. Donohoe // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V.14. – P. 1065–1090.
287. Donohoe, T. J. Synthesis of substituted isoquinolines / T. J. Donohoe, B. S. Pilgrim, G. R. Jones, J. A. Bassuto // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2012. – V. 109, I. 29. – P. 11605–11608.
288. Deng, Y. Directing-Group-Based Strategy Enabling Intermolecular Heck-Type Reaction of Cycloketone Oxime Esters and Unactivated Alkenes / Y. Deng, C. Zhao, Y. Zhou, H. Wang, X. Li, G.-J. Cheng, J. Fu // *Org. Lett.* 2020, 22, 9, 3524–3530.
289. Farhane, S. Convergent stereoselective and efficient synthesis of furanic-steroid derivatives / S. Farhane, M.-A. Fournier, R. Maltais, D. Poirier // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67, I. 13. – P. 2434–2440.
290. Jeyachandran, V. Synthesis of novel 16-spiro steroids: 7-(Aryl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazolo estrone hybrid heterocycles / V. Jeyachandran, S. V. Kumar, R. R. Kumar // *Steroids* – 2014. – V. 82. – P. 29–37.
291. Pat. CN 105153259 A. 2/16-site-substituted chalcone derivative taking estrogen as mother nucleus and preparation method and application of derivative / X. Shi, C. Wang, Z. Zhang, H. Gao, S. Sun, X. Lu, Z. Wang, T. Yang, P. Li, M. Wang, X. Du. – Pub. 2015. – 31 pp.
292. Ispán, D. The Use of Switchable Polarity Solvents for the Synthesis of 16-Arylidene Steroids via Claisen–Schmidt Condensation / D. Ispán, E. Szánti-Pintér, M. Papp, J. Wouters, N. Tumanov, B. Zsirka, Á. Gömöry, L. Kollár, R. Skoda-Földes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – I. 24. – P. 3236–3244.
293. Riebe, S. Synthesis of 16-E-([aryl]idene)-3-methoxy-estrones by a palladium catalysed Mizoroki–Heck reaction / S. Riebe, S. Jopp, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58, I. 29. – P. 2801–2803.
294. Jopp, S. Synthesis of novel 16-E-(arylidene)-3-methoxy- $\alpha$ -estrones via a palladium catalysed Suzuki–Miyaura reaction / S. Jopp, M. Liesegang, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, P. Langer // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59, I. 1. – P. 26–28.
295. Mohareb, R. M. Heterocyclic ring extension of estrone: Synthesis and cytotoxicity of fused pyran, pyrimidine and thiazole derivatives / R. M. Mohareb, F. Al-Omran, R. A. Azzam // *Steroids* – 2014. – V. 84. – P. 46–56.

296. Gavaskar, D. An expedient sequential one-pot four component synthesis of novel steroidal spiro-pyrrolidine heterocycles in ionic liquid / D. Gavaskar, A. R. Suresh Babu, R. Raghunathan, M. Dharani, S. Balasubramanian // *Steroids* – 2016. – V. 109. – P. 1–6.
297. Arenas-González, A. Synthesis of monomeric and dimeric steroids containing [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines / A. Arenas-González, L. A. Mendez-Delgado, P. Merino-Montiel, J. M. Padrón, S. Montiel-Smith, J. L. Vega-Báez, S. Meza-Reyes // *Steroids* -2016. – V. 116. – P. 13–19.
298. Amr, A.E.-G.E. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Modeling of Novel Estrogen Derivatives / A.E.-G.E. Amr, E. A. Elsayed, M. A. Al-Omar, H. O. Badr Eldin, E. S. Nossier, M. M. Abdallah // *Molecules* – 2019. – V. 24, I. 3. – Art. 416.
299. El-Naggar, M. E. Potent Anti-Ovarian Cancer with Inhibitor Activities on Both Topoisomerase II and <sup>V600E</sup>BRAF of Synthesized Substituted Estrone Candidates / M. E. El-Naggar, A. E.-G. Amr, A. A. Fayed, E. A. Elsayed, M. Al-Omar, M. M. Abdalla // *Molecules* – 2019. – V. 24, I. 11. – Art. 2054.
300. Fischer, D. S. E-Ring Modified Steroids as Novel Potent Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 / D. S. Fischer, G. M. Allan, C. Bubert, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, L. Wood, G. Packham, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48, I. 18. – P. 5749–5770.
301. Tapolcsányi, P. Synthesis and receptor-binding examination of 16-hydroxymethyl-3,17-estradiol stereoisomers / P. Tapolcsányi, J. Wölfling, G. Falkay, Á. Márki, R. Minorics, G. Schneider // *Steroids* – 2002. – V.67, I. 7. – P. 671–678.
302. Lorton, C. Catalytic and Asymmetric Process via PIII/PV=O Redox Cycling: Access to (Trifluoromethyl)cyclobutenes via a Michael Addition/Wittig Olefination Reaction / C. Lorton, T. Castanheiro, A. Voituriez // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141, I. 26. – P. 10142–10147.
303. Schneider, G. Stereocontrolled synthesis of the four 16-hydroxymethyl-19-nortestosterone isomers and their antiproliferative activities / G. Schneider, A. Kiss, E. Mernyák, Z. Benke, J. Wölfling, É. Frank, N. Bózsity, A. Gyovai, R. Minorics, I. Zupkó // *Steroids* – 2016. – V. 105. – P. 113–120.
304. Erben, F. Benzo-Annulated Steroids: Synthesis of Octahydro-indeno-phenanthrenes by Formal [3+3] Cyclocondensation Reaction with 1,3-Bis[(trimethylsilyl)oxy]buta-1,3-dienes / F. Erben, V. Specowius, J. Wölfling, G. Schneider, P. Langer // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – V. 96, I. 5. – P. 924–930.
305. Jovanović-Šanta, S. Synthesis and Biological Activity of New 16,17-Secoestrone Derivatives / S. Jovanović-Šanta, S. Andrić, R. Kovačević, V. Pejanović // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2000. – V. 65, I. 1. – P. 77–82.



306. Sakač, M. N. Synthesis, X-ray Crystal Structure and Antiestrogenic Activity of 17-Methyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene Derivatives / M. N. Sakač, D. A. Miljković, K. M. Penov-Gaši, M. Popsavin, O. R. Klisurić, S. M. Stanković, S. Andrić, R. Kovačević // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2005. – V. 70, I. 1. – P. 63–71.
307. Magyar, A. Synthesis of 16,17-seco-steroids with iminomethyl-2-pyridine and aminomethylene-2-pyridine structures as chiral ligands for copper ions and molecular oxygen activation / A. Magyar, B. Schönecker, J. Wölfling, G. Schneider, W. Günther, H. Görls // Tetrahedron Asymmetry – 2003. – V. 14, I. 18. – P. 2705–2715.
308. Xie, L. Photoinduced rearrangement of vinyl tosylates to  $\beta$ -ketosulfones / L. Xie, X. Zhen, S. Huang, X. Su, M. Lin, Y. Li // Green Chem. – 2017. – V. 19, I. 15. – P. 3530–3534.
309. Pat. WO 2005077968 A2. Steroids for cancer treatment / L. Pettersson. – Pub. 2005. – 80 pp.
310. Mou, X.-Q. Radical-mediated intramolecular  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H amidation of alkylimidates: facile synthesis of 1,2-amino alcohols / X.-Q. Mou, X.-Yu Chen, G. Chen, G. He // Chem. Commun. – 2018. – V. 54. – P. 515–518.
311. Wappes, E. A.  $\beta$  C–H di-halogenation via iterative hydrogen atom transfer / E. A. Wappes, A. Vanitcha, D. A. Nagib // Chem. Sci. – 2018. – V. 9. – P. 4500–4504.
312. Seimbille, Y. Synthesis of 2,16 $\alpha$ - and 4,16 $\alpha$ -difluoroestradiols and their 11 $\beta$ -methoxy derivatives as potential estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals / Y. Seimbille, H. Ali, J. E. van Lier // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – V. 0, I. 5. – P. 657–663.
313. Kil, H. S. Alternative synthesis for the preparation of 16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]fluoroestradiol / H. S. Kil, H. Y. Cho, S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi // J. Label. Compd. Radiopharm. – 2013. – V. 56, I. 12. – P. 619–626.
314. Kádár, Z. A facile ‘click’ approach to novel 15 $\beta$ -triazolyl-5 $\alpha$ -androstane derivatives, and an evaluation of their antiproliferative activities in vitro / Z. Kádár, J. Molnár, G. Schneider, I. Zupkó, É. Frank // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20, I. 4. – P. 1396–1402.
315. Pat. US 2004198711 A1. 15Alpha-substituted estradiol carboxylic acid esters as locally active estrogens / R. Hochberg. – Pub. 2004. – 22 pp.
316. Pat. WO 2014207311 A1. Therapeutically active estratrienthiazole derivatives as inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, type 1 / L. Hirvelä, L. Kangas, P. Koskimies, R. Lammintausta, M. Unkila. – Pub. 2014. – 105 pp.
317. Bacsá, I. Synthesis of Novel C-2- or C-15-Labeled BODIPY-Estrone Conjugates / I. Bacsá, C. Konc, A. B. Orosz, G. Kecskeméti, R. Rigó, C. Özvegy-Laczka, Erzsébet Mernyák // Molecules – 2018. – V. 23, I. 4. – Art. 821.



318. Iida, T. Chemical synthesis of the 17-propanamide derivatives of stereoisomeric  $\Delta^{14}$ -17 $\alpha$ - and 17 $\beta$ -estradiols: potential 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors / T. Iida, S. Ogawa, H. Tamegai, Y. Adachi, H. Saito, S. Ikegawa, H. Konishi, A. Takagi, T. Matsuzaki // *Chem. Phys. Lipids* – 2011. – V. 164, I. 2. – P. 106–112.
319. Rao, P. N. Synthesis and antimitotic activity of novel 2-methoxyestradiol analogs / P. N. Rao, J. W. Cessac, T. L. Tinley, S. L. Mooberry // *Steroids* – 2002. – V. 67, I. 13–14. – P. 1079–1089.
320. Chen, Y. Allyl-Palladium-Catalyzed Ketone Dehydrogenation Enables Telescoping with Enone  $\alpha,\beta$ -Vicinal Difunctionalization / Y. Chen, D. Huang, Y. Zhao, T. R. Newhouse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56, I. 28. – P. 8258–8262.
321. Bartels, A. On the Palladium(II)-Catalysed Oxidative Rearrangement of Propargylic Acetates / A. Bartels, R. Mahrwald, K. Müller // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346, I. 4. – P. 483–485.
322. Cadierno, V. Isomerization of Propargylic Alcohols into  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by the Sixteen-Electron Allyl-Ruthenium(II) Complex  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-C}_3\text{H}_4\text{Me})(\text{CO})(\text{dppf})][\text{SbF}_6]$  / V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno // *Adv. Synth. Catal.* – 2006, – V. 348, I. 1–2. – P. 101–110.
323. García-Álvarez, J. Novel rhenium(I) catalysts for the isomerization of propargylic alcohols into  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: an unprecedented recyclable catalytic system in ionic liquids / J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47, I. 22. – P. 6470–6472.
324. Mótyán, G. Microwave-Assisted Stereoselective Heterocyclization to Novel Ring d-fused Arylpyrazolines in the Estrone Series / G. Mótyán, B. Molnár, J. Wölfling, É. Frank // *Molecules* – 2019. – V. 24, I. 3. – Art. 569.
325. Ács, P. The synthesis of 17-alkoxycarbonyl- and 17-carboxamido-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraene derivatives via palladium-catalyzed carbonylation reactions / P. Ács, A. Takács, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider, L. Kollár // *Steroids* – 2008. – V. 73, I. 6. – P. 669–675.
326. Gergely, M. High-yielding synthesis of N-triazolyl carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation / M. Gergely, B. Boros, L. Kollár // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73, I. 48. – P. 6736–6741.
327. Szarka, Z. Highly Efficient Synthesis of Steroidal Hydroxamic Acid Derivatives via Homogeneous Catalytic Carbonylation Reaction / Z. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba // *-29Tetrahedron* – 2000. – V. 56, I. 29. – P. 5253–5257.
328. Balogh, J. Facile Synthesis of Steroidal Primary Amides via Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Steroidal Alkenyl Halides / J. Balogh, S. Mahó, V. Hada, L. Kollár, R. Skoda-Földes // *Synthesis* – 2008. – No. 19. P 3040–3042.

329. Petz, A. Facile, high-yielding synthesis of steroidal crown ethers via palladium-catalyzed carbonylation reaction / A. Petz, G. Gálík, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Berente, Z. Pintér, L. Kollár // *Synth. Commun.* – 2001. – V. 31, I. 3. – P. 335–341.
330. Balogh, J. Synthesis of new steroid- $\beta$ -lactam hybrids via palladium-catalyzed aminocarbonylation / J. Balogh, R. Skoda-Földes, K. Vazdar, I. Habuš // *J. Organomet. Chem.* – 2012. – V. 703. – P. 51–55.
331. Skoda-Földes, R. Facile synthesis of steroidal phenyl ketones via homogeneous catalytic carbonylation / R. Skoda-Földes, Z. Székvölgyi, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba // *Tetrahedron* – 2000. – V. 56, I. 21. – P. 3415–3418.
332. Petz, A. Facile synthesis of 17-formyl steroids via palladium-catalyzed homogeneous carbonylation reaction / A. Petz, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Pintér, L. Kollár // *Steroids*. – 2002. – V. 67, I. 9. – P. 777–781.
333. Skoda-Földes, R. Facile Synthesis of Steroidal [16,17-c]Tetrahydropyridazine Derivatives by One-Pot Stille Coupling and Hetero-Diels-Alder Reactions / R. Skoda-Földes, L. Kollár // *Synthesis* – 2006. – No. 17. – P. 2939–2943.
334. De Riccardis, F. Design and Synthesis of Estrarubicin: a Novel Class of Estrogen-Anthracenedione Hybrids / F. De Riccardis, D. Meo, I. Izzo, M. Di Filippo, A. Casapullo // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998, I. 9. – P. 1965–1970.
335. al-Kazaale, N. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of potent analogs of 2-methoxyestradiol / N. al-Kazaale, P. T. Tran, F. Haidari, E. J. Solum, S. Liekens, P. Vervaeke, I. Sylte, J.-J. Cheng, A. Vik, T. V. Hansen // *Steroids* – 2018. – V. 136. – P. 47–55.
336. Sun, Q. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/AgOAc-catalyzed coupling of 17-steroidal triflates and alkynes: Highly efficient synthesis of D-ring unsaturated 17-alkynylsteroids / Q. Sun, C. Jiang, H. Xu, Z. Zhang, L. Liu, C. Wang // *Steroids* – 2010. – V. 75, I. 12. – P. 936–943.
337. Pat. JP 2016509038 A. Estra-1,3,5(10),16-tetraene-3-carboxamides for inhibition of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1 C3). – Pub. 2016. – 92 pp.
338. Sun, C.-L. Construction of Polysubstituted Olefins through Ni-Catalyzed Direct Activation of Alkenyl C-O of Substituted Alkenyl Acetates / C.-L. Sun, Y. Wang, X. Zhou, Z.-H. Wu, B.-J. Li, B.-T. Guan, Z.-J. Shi // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16, I. 20. – P. 5844–5847.
339. Li, J. Cobalt-Catalyzed Cross-Couplings between Alkenyl Acetates and Aryl or Alkenyl Zinc Pivalates / J. Li, P. Knochel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57, I. 35. – P. 11436–11440.
340. Li, J. Chromium(II)-Catalyzed Diastereoselective and Chemoselective Csp<sup>2</sup>–Csp<sup>3</sup> Cross-Couplings Using Organomagnesium Reagents / J. Li, Q. Ren, X. Cheng, K. Karaghiosoff, P. Knochel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141, I. 45. – P. 18127–18135.

341. Rao, P. N. Synthesis and antimitotic activity of novel 2-methoxyestradiol analogs. Part III / P. N. Rao, J. W. Cessac, J. W. Boyd, A. D. Hanson, J. Shah // *Steroids* – 2008. – V. 73, I. 2. – P. 171–183.
342. Rouillard, F. Chemical Synthesis of (S)-spiro(estradiol-17,2'-[1,4]oxazinan)-6'-one Derivatives Bearing Two Levels of Molecular Diversity / F. Rouillard, J. Roy, D. Poirier // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008, I. 14. – P. 2446–2453.
343. Romero-Hernández, L. L. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs / L. L. Romero-Hernández, P. Merino-Montiel, S. Meza-Reyes, J. L. Vega-Baez, Ó. López, J. M. Padrón, S. Montiel-Smith // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 21–32.
344. Maltais, R. Design and synthesis of dansyl-labeled inhibitors of steroid sulfatase for optical imaging / R. Maltais, A. N. Djieny, J. Roy, X. Barbeau, J.-P. Lambert, D. Poirier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28, I. 7. – Art. 115368.
345. Isaacs, A. K. Studies Directed toward the Elucidation of the Pharmacophore of Steroid-Based Sonic Hedgehog Signaling Inhibitors / A. K. Isaacs, C. Xiang, V. Baubet, N. Dahmane, J. D. Winkler // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13, I. 19. – P. 5140–5143.
346. Laroche, B. Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids / B. Laroche, T. Bouvarel, M. Louis-Sylvestre, B. Nay // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – V. 16. – P. 880–887.
347. Kiss, A. Stereocontrolled synthesis of the four possible 3-methoxy and 3-benzyloxy-16-triazolyl-methyl-estra-17-ol hybrids and their antiproliferative activities / A. Kiss, J. Wölfling, E. Mernyák, É. Frank, Z. Benke, S. A. S. Tahaei, I. Zupkó, S. Mahó, G. Schneider // *Steroids* – 2019. – V. 152. – Art. 108500.
348. Fröhlich, T. Synthesis of Artemisinin–Estrogen Hybrids Highly Active against HCMV, P. falciparum, and Cervical and Breast Cancer / T. Fröhlich, A. Kiss, J. Wölfling, E. Mernyák, Á. E. Kulmány, R. Minorics, I. Zupkó, M. Leidenberger, O. Friedrich, B. Kappes, F. Hahn, M. Marschall, G. Schneider, S. B. Tsogoeva // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 9, I. 11. – P. 1128–1133.
349. Zheng, D.-Q. Eco-friendly synthesis of 3-etherified estrones / D.-Q. Zheng, Y. Jing, B.-Y. Zheng, Y.-F. Ye, S. Xu, W.-S. Tian, H.-Y. Ma, K. Ding // *Tetrahedron* – 2016 – V. 72, I. 17. – P. 2164–2169.
350. Fournier, D. Chemical synthesis and evaluation of 17 $\alpha$ -alkylated derivatives of estradiol as inhibitors of steroid sulfatase / D. Fournier, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, I. 9. – P. 4227–4237.
351. Ramírez-López, P. A Straightforward Synthesis of Tetrameric Estrone-Based Macrocycles / P. Ramírez-López, M. C. de la Torre, H. E. Montenegro, M. Asenjo, M. A. Sierra // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10, I. 16. – P. 3555–3558.

352. Jones, G. B. Target-Directed Ene-dienes: Designed Estramycins / G. B. Jones, G. Hynd, J. M. Wright, A. Purohit, G. W. Plourde, R. S. Huber, J. E. Mathews, A. Li, M. W. Kilgore, G. J. Bubley, M. Yancisin, M. A. Brown // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66, I. 11. – P. 3688–3695.
353. Dutour, R. Targeting Cytochrome P450 (CYP) 1B1 Enzyme with Four Series of A-Ring Substituted Estrane Derivatives: Design, Synthesis, Inhibitory Activity, and Selectivity / R. Dutour, J. Roy, F. Cortés-Benítez, R. Maltais, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61, I. 20. – P. 9229–9245.
354. Maltais, R. Minor chemical modifications of the aminosteroid derivative RM-581 lead to major impact on its anticancer activity, metabolic stability and aqueous solubility / R. Maltais, M. Perreault, J. Roy, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 188. – Art. 111990.
355. Maria, L.-R. Design and synthesis of new dioxo diazaspiro[bicyclo [9.4.2] heptadecane-steroid-dienyne derivative from estrone and OTBS-estrone / L.-R. Maria, F.-V. Lauro, R.-N. Marcela, H.-M. M. Del Socorro, C.-O. Catalina, D.-C. Francisco, G.-C. Elodia, P.-G. Eduardo // *Orient. J. Chem.* – 2017. – V. 33, I 3. – P. 1061–1070.
356. Lauro, F.-V. Design and synthesis of two new steroid derivatives with biological activity on heart failure via the M2-muscarinic receptor activation / F.-V. Lauro, L.-R. Maria, L.-G. Tomas, D. C. Francisco, G.-M. Rolando, R.-N. Marcela, M.-A. Virginia, G.-E. E. Alejandra, O.-A. Yazmin // *Steroids* – 2020. – V. 158. – Art. 108620.
357. Kasiotis, K. M. High affinity 17 $\alpha$ -substituted estradiol derivatives: Synthesis and evaluation of estrogen receptor agonist activity / K. M. Kasiotis, C. Mendrou, S. A. Haroutounian, M. N. Alexis // *Steroids* – 2006. – V. 71, I. 3. – P. 249–255.
358. Dikumar, E. A. Terpene and Steroid Alkynyl Peroxides / E. A. Dikumar, N. G. Kozlov, K. L. Moiseichuk & A. P. Yuvchenko // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – P. 1093–1098.
359. Luyt, L. G. 7 $\alpha$ - and 17 $\alpha$ -Substituted estrogens containing tridentate tricarbonyl rhenium/Technetium complexes: synthesis of estrogen receptor imaging agents and evaluation using microPET with technetium-94m / L. G. Luyt, H. M. Bigott, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11, I. 23. – P. 4977–4989.
360. Bydal, P. Inhibition of type 2 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by estradiol derivatives bearing a lactone on the D-ring: structure–activity relationships / P. Bydal, S. Auger, D. Poirier // *Steroids* – 2004. – V. 69, I. 5. – P. 325–342.
361. Yaya, A. R. Synthesis of 17 $\alpha$ -substituted ethynylestradiols: Potential ligands for drug vectors / A. R. Yaya, M. Touaibia, G. Massarweh, F. D. Rochon, L. Breau // *Steroids*. – 2010. – V. 75, I. 7. – P. 489–498.
362. Komatsu, S. Binding Assays Using a Benzofurazan-Labeled Fluorescent Probe for Estrogen Receptor–Ligand Interactions / S. Komatsu, K.-i. Ohno, T. Fujimura // *Chem. Pharm. Bull.* – 2020. – V. 68, I. 10. – P. 954–961.

363. Collins B. S. L. Copper-Catalyzed Arylative Meyer–Schuster Rearrangement of Propargylic Alcohols to Complex Enones Using Diaryliodonium Salts / B. S. L. Collins, M. G. Suero, M. J. Gaunt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52, I. 22. – P. 5799–5802.
364. Wanga, J. Synthesis and Radiosynthesis of 17 $\alpha$ -[p-(Iodophenylethynyl)]estra-3,17 $\beta$ -diols / J. Wanga, M. Watanabe, S. Mataka, T. Thiemann, G. R. Morais, F. Roleira, E. T. da Silva, C. M. e Silva // *Z. Naturforsch. B* – 2003. – V. 58, I. 8. – P. 799–804.
365. Solum, E. J. Synthesis, cytotoxic effects and tubulin polymerization inhibition of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogs of 2-methoxyestradiol / E. J. Solum, A. Vik, T. V. Hansen // *Steroids* – 2014. – V. 87. – P. 46–53.
366. Wüst, F. A new approach for 11C-C bond formation: Synthesis of 17 $\alpha$ -(3'-[<sup>11</sup>C]prop-1-yn-1-yl)-3-methoxy-3,17 $\beta$ -estradiol / F. Wüst, J. Zessin, B. Johannsen // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2003. – V. 46, I. 4. – P. 333–342.
367. Lu, H.-L. An Improved Synthesis of Nomegestrol Acetate / H.-L. Lu, Z.-W. Wu, S.-Y. Song, X.-D. Liao, Y. Zhu, Y.-S. Huang // *Org. Process Res. Dev.* – 2014. – V. 18, I. 3. – P. 431–436.
368. Stéphan, E. Boron trifluoride promoted addition of aryllithiums to estrone benzyl ether / E. Stéphan, T. Affergan, P. Weber, G. Jaouen // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39, I. 51. – P. 9427–9430.
369. Foy, N. Synthesis of 17 $\alpha$ -4-amino- and 4-iodophenylestradiols / N. Foy, E. Stéphan, G. Jaouen // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41, I. 42. – P. 8089–8092.
370. Shi, J. Stereodivergent Synthesis of 17- $\alpha$  and 17- $\beta$ -Aryl Steroids: Application and Biological Evaluation of D-Ring Cortistatin Analogues / J. Shi, H. Shigehisa, C. A. Guerrero, R. A. Shenvi, C.-C. Li, P. S. Baran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48, I. 24. – P. 4328–4331.
371. Lazar, D. D-Secoestrone derivatives. V. 3-Methoxy-17-oxo-17-phenyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene-16-nitrile and 17-hydroxy-3-methoxy-17-phenyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene-16-nitrile / D. Lazar, S. Stankovic, V. Pejanovic, C. Courseille // *Acta Cryst., Section C*. – 2002. – V. 58. – P. o63–o65.
372. Sakač, M. N. Synthesis and Biological Evaluation of 17-[4-(2-Aminoethoxy)phenyl]-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene Derivatives / M. N. Sakač, K. M. Penov Gaši, E. A. Djurendić, S. Andrić, D. A. Miljković // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2007. – V. 72, I. 3. – P. 403–410.
373. Jogireddy, R. Straightforward introduction of side chains on the estrane skeleton – convenient synthesis of a 19-norcholestane / R. Jogireddy, J. Rullkötter, J. Christoffers // *Synlett* – 2007. – I. 18. – P. 2847–2850.
374. Litvinovskaya, R.P. Synthesis of 17-Dihydroisoxazolyl Steroids of the Androstane and Estrone Series / R. P. Litvinovskaya, S. V. Drach, Yu. I. Lapchinskaya, V. A. Khripach // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – P. 46–51.

375. Eignerova, B. Synthesis and Biochemical Characterization of a Series of 17 $\alpha$ -Perfluoroalkylated Estradiols as Selective Ligands for Estrogen Receptor  $\alpha$  / B. Eignerová, D. Sedlák, M. Dračinský, P. Bartůňek, M. Kotora // J. Med. Chem. – 2010. – V. 53, I. 19. – P. 6947–6953.
376. Leese, M. P. Structure-Activity Relationships of C-17 Cyano-Substituted Estratrienes as Anticancer Agents / M. P. Leese, F. L. Jourdan, K. Gaukroger, M. F. Mahon, S. P. Newman, P. A. Foster, C. Stengel, S. Regis-Lydi, E. Ferrandis, A. Di Fiore, G. De Simone, C. T. Supuran, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // J. Med. Chem. – 2008. – V. 51, I. 5. – P. 1295–1308.
377. Jourdan, F. Synthesis, Antitubulin, and Antiproliferative SAR of Analogues of 2-Methoxyestradiol-3,17-O-bis-sulfamate / F. Jourdan, M. P. Leese, W. Dohle, E. Hamel, E. Ferrandis, S. P. Newman, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // J. Med. Chem. – 2010. – V. 53, I. 7. – P. 2942–2951.
378. Kopel, L. C. Synthesis of novel estrone analogs by incorporation of thiophenols via conjugate addition to an enone side chain / L. C. Kopel, M. S. Ahmed, F. T. Hala-weish // Steroids. – 2013. – V. 78, I. 11. – P. 1119–1125.
379. Pat. WO 2004085459 A1. Oestrogen derivatives as inhibitors of steroid sulphatase / M. Leese, A. Purohit, M. J. Reed, S. P. Newman, S. K. Chander, F. Jourdan, B. V. L. Potter. – Pub. 2004. – 170 pp.
380. Jourdan, F. Structure–Activity Relationships of C-17-Substituted Estratriene-3-O-sulfamates as Anticancer Agents / F. Jourdan, M. P. Leese, W. Dohle, E. Ferrandis, S. P. Newman, S. Chander, A. Purohit, B. V. L. Potter // J. Med. Chem. 2011, 54, 13, 4863–4879.
381. Pat. WO 2005097199 A1. Tripartite conjugates containing a structure interacting with cell membrane rafts and their use / T. Braxmeier, T. Friedrichson, W. Froehner, G. Jennings, M. Munick, G. Schlechtingen, C. Schroeder, H.-J. Knoelker, K. Simons, M. Zerial, T. Kurchalia. – Pub. 2005. – 157 pp.
382. Zhou, B. Rhodium-Catalyzed 1,1-Hydroacylation of Thioacyl Carbenes with Alkynyl Aldehydes and Subsequent Cyclization / B. Zhou, Q. Wu, Z. Dong, J. Xu, Z. Yang // Org. Lett. – 2019. – V. 21, I. 10. – P. 3594–3599.
383. Nguyen, T. N. Copper(I)-Catalyzed Allylic Substitutions with a Hydride Nucleophile / T. N. T. Nguyen, N. O. Thiel, F. Pape, J. F. Teichert // Org. Lett. – 2016. – V. 18, I. 10. – P. 2455 – 2458.
384. Pat. WO 2004074307 A1. 2-Substituted estra-1,3,5(10)-triene-3-yl sulfamate with an anti-tumor action / A. Hillish, O. Peters, C. Gege, W. Regenhardt, D. Kosemund, G. Siemeister, E. Unger, U. Bothe. – Pub. 2004. – 47 pp.
385. Pat. US 2006281710 A1. 17SS-HSD1 and STS inhibitors / J. Messinger, H.-H. Thole, B. Husen, M. Weske, P. Koskimes, L. Pirkkala. – Pub. 2006. – 117 pp.

386. Mohareb, R. M. Synthesis, and anti-proliferative, Pim-1 kinase inhibitors and molecular docking of thiophenes derived from estrone / R. M. Mohareb, E. M. Samir, P. A. Halim // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 83. – P. 402–413.
387. Thiemann, T. Areno-annelated estra-1,3,5(10),6,8,11,14,16-octanes / T. Thiemann, M. Watanabe, S. Mataka // *New J. Chem.* – 2001. – V. 25, I. 9. – P. 1104–1107.
388. Baji, Á. Microwave-assisted one-pot synthesis of steroid–quinoline hybrids and an evaluation of their antiproliferative activities on gynecological cancer cell lines / Á. Baji, A. Gyovai, J. Wölfling, R. Minorics, I. Ocsovszki, I. Zupkó, É. Frank // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6, I. 33. – P. 27501–27516.
389. Volkova, Y. A. Access to steroidal pyridazines via modified thiohydrazides / Y. A. Volkova, Y. S. Antonov, A. V. Komkov, A. M. Scherbakov, A. S. Shashkov, L. G. Menchikov, E. I. Chernoburova, I. V. Zavarzin // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6, I. 49. – P. 42863–42868.
390. Watanabe, M. Benzothieno and benzofurano annelated estranes / M. Watanabe, S. Mataka, T. Thiemann // *Steroids* – 2005. – V. 70, I. 13. – P. 856–866.
391. Gogoi, J. Microwave-assisted Pd-catalyzed synthesis of fused steroidal and non-steroidal pyrimidines from  $\beta$ -halo- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes / J. Gogoi, P. Gogoi, P. Bezbaruah, R. C. Boruah // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54, I. 52. – P. 7136–7139.
392. Kaishap, P. P. A facile synthesis of benzo[b][1,4]thiazepine derivatives by palladium acetate catalyzed reaction / P. P. Kaishap, K. Shekarrao, P. Saikia, S. Gogoi, R. C. Boruah // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55, I. 11. – P. 1927–1930.
393. Gogoi, J. One-Pot Stereoselective Synthesis of (Z)- $\beta$ -Ketoenamides from  $\beta$ -Halo  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes / J. Gogoi, P. Gogoi, R. C. Boruah // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014, I. 16. – P. 3483–3490.
394. Arichi, N. Synthesis of steroidal derivatives bearing a small ring using a catalytic [2+2] cycloaddition and a ring-contraction rearrangement / N. Arichi, K. Hata, Y. Takemoto, K.-ichi Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu // *Tetrahedron* – 2015. – V. 71, I. 2. – P. 233–244.
395. Arichi, N. Synthesis and biological evaluation of steroidal derivatives bearing a small ring as vitamin D receptor agonists / N. Arichi, S. Fujiwara, M. Ishizawa, M. Makishima, D. H.Hua, K.-ichi Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27, I. 15. – P. 3408–3411.
396. Fager-Jokela, E. Development of intermolecular additive free Pauson–Khand reactions for estrone E-ring extension using microwaves / E. Fager-Jokela, E. Kaasalainen, K. Leppänen, J. Tois, J. Helaja // *Tetrahedron* – 2008. – V. 64, I. 45. – P. 10381–10387.
397. Kaasalainen, E. E-Ring extended estrone derivatives: introduction of 2-phenylcyclopentenone to the estrone D-ring via an intermolecular Pauson–Khand reaction /



- E. Kaasalainen, J. Tois, L. Russo, K. Rissanen, J. Helaja // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47, I. 32. – P. 5669–5672.
398. Catozzi, N. Improved and practical procedures for the preparation of highly substituted pyridines and pyridazines via silica-mediated aromatisation / N. Catozzi, W. J. Bromley, P. Wasnaire, M. Gibson, R. J. K. Taylor // *Synlett* – 2007. – I. 14. – P. 2217–2221.
399. Kuznetsov, Y. V. An efficient synthesis of 3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10), 16-tetraen-20-one / Y. V. Kuznetsov, I. S. Levina, A. S. Shashkov, I. V. Zavarzin // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – V. 67, I. 11. – P. 2112–2120.
400. Tserfas, M. O. Key structures for the synthesis of steroid antitumor agent. Synthesis of 16-dehydro-17-carbaldehydes of 13 $\beta$ - and 13 $\alpha$ -estratriene series / M. O. Tserfas, Y. V. Kuznetsov, I. S. Levina, I. V. Zavarzin // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – V. 68, I. 12. – P. 2350–2354.
401. Kuznetsov, Yu. V. New estrogen receptor antagonists. 3,20-Dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trienes: Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation / Yu. V. Kuznetsov, I. S. Levina, A. M. Scherbakov, O. E. Andreeva, I. V. Fedushkina, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, I. V. Zavarzin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 670–682.
402. Kuznetsov, Yu. V. 3,20-Dihydroxy-13 $\alpha$ -19-norpregna-1,3,5(10)-trienes. Synthesis, structures, and cytotoxic, estrogenic, and antiestrogenic effects / Yu. V. Kuznetsov, I. S. Levina, A. M. Scherbakov, O. E. Andreeva, A. S. Dmitrenok, O. R. Malyshev, I. V. Zavarzin // *Steroids* – 2018. – V. 137. – P. 1–13.
403. Kuhl, A. Preparation of 17 $\beta$ -(Hydroxymethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-18-oic Acid 18,20-Lactone, a New C(18)-Oxygenated Steroid / A. Kuhl, W. Kreiser // *Helv. Chim. Acta* – 1998. – V. 81, I. 12. – P. 2264–2269.
404. Hajnal, A. One-Step Conversion of Oxetane-Fused to 1,3-Oxazine-Fused Steroids / A. Hajnal, J. Wölfling, G. Schneider // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1998. – V. 63, I. 10. – P. 1613–1622.
405. Zhang, L.-S. Direct Borylation of Primary C-H Bonds in Functionalized Molecules by Palladium Catalysis / L.-S. Zhang, G. Chen, X. Wang, Q.-Y. Guo, X.-S. Zhang, F. Pan, K. Chen, Z.-J. Shi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53, I. 15. – P. 3899–903.
406. Tanaka, K. Hemilabile Benzyl Ether Enables  $\gamma$ -C(sp<sup>3</sup>)-H Carbonylation and Olefination of Alcohols / K. Tanaka, W. R. Ewing, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141, I. 39. – P. 15494–15497.
407. Liu, H. New Methylene Homologation Method for Cyclic Ketones / H. Liu, C. Sun, N.-K. Lee, R. F. Henry, D. Lee // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18, I. 38. – P. 11889–11893.



408. Kaplan, H. Z. General Methodologies Toward *cis*-Fused Quinone Sesquiterpenoids. Enantiospecific Synthesis of the *epi*-Ilimaquinone Core Featuring Sc-Catalyzed Ring Expansion / H. Z. Kaplan, V. L. Rendina, J. S. Kingsbury // *Molecules* – 2017. – V. 22, I. 7. – Art. 1041.
409. Cadu, A. One-Pot Synthesis of Keto Thioethers by Palladium/Gold-Catalyzed Click and Pinacol Reactions / A. Cadu, R. A. Watile, S. Biswas, A. Orthaber, P. J. R. Sjöberg, J. S. M. Samec // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, I. 21. – P. 5556–5559.
410. Trafalis, D. Synthesis and evaluation of new steroidal lactam conjugates with aniline mustards as potential antileukemic therapeutics / D. Trafalis, E. Geromichalou, P. Dalezis, N. Nikoleousakos, V. Sarli // *Steroids* – 2016. – V. 115. – P. 1–8.
411. Magyar, A. Synthesis of N-[2-(2-pyridyl)ethyl]-17 $\alpha$ -aza-d-homosteroids and their biomimetic copper-mediated ligand hydroxylations with molecular oxygen / A. Magyar, B. Schönecker, J. Wölfling, G. Schneider, W. Günther, H. Görls // *Tetrahedron Asymmetry* – 2003. – V. 14, I. 13. – P. 1925–1934.
412. Fischer, D. S. D-Ring Modified Estrone Derivatives as Novel Potent Inhibitors of Steroid Sulfatase / D. S. Fischer, L. W. L. Woo, M. F. Mahon, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11, I. 8. – P. 1685–1700.
413. Hyodo, K. Direct and Catalytic Amide Synthesis from Ketones via Transoximation and Beckmann Rearrangement under Mild Conditions / K. Hyodo, G. Hasegawa, N. Oishi, K. Kuroda, K. Uchida // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, I. 21. – P. 13080–13087.
414. Hill, C. Site-selective oxidation, amination and epimerization reactions of complex polyols enabled by transfer hydrogenation / C. Hill, J. Hartwig // *Nature Chem* – 2017. – V. 9. – P. 1213–1221.
415. Olmstead, K. K. 1,2-Hydrogen shifts in thermal and photic Bamford-Stevens reactions of cyclohexanones. Activation by an endocyclic oxygen / K. K. Olmstead, A. Nickon // *Tetrahedron* – 1998. – V. 54, I. 40. – P. 12161–12172.
416. Ilovaisky, A. I. Regioselective Baeyer–Villiger Oxidation of Steroidal Ketones to Lactones Using BF<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / A. I. Ilovaisky, V. M. Merkulova, V. A. Vil', E. I. Chernoburova, M. A. Shchetinina, S. D. Loguzov, A. S. Dmitrenok, I. V. Zavarzin, A. O. Terent'ev // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – I. 3. – P. 402–405.
417. Schönecker, B. Conformational Design for 13 $\alpha$ -Steroids / B. Schönecker, C. Lange, M. Köttritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls // *J. Org. Chem.* – 2000. V. 65, I. 18. –P. 5487–5497.
418. Mernyák, E. Addition reactions at the 16(17) double bond of 3-methoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraene / E. Mernyák, B. Schönecker, C. Lange, M. Köttritzsch, H. Görls, J. Wölfling, G. Schneider // *Steroids* – 2003. – V. 68, I. 3. – P. 289–295.

419. Mernyák, E. Synthesis of trans-16-triazolyl-13 $\alpha$ -methyl-17-estradiol diastereomers and the effects of structural modifications on their in vitro antiproliferative activities / E. Mernyák, I. Kovács, R. Minorics, P. Sere, D. Czégány, I. Sinka, J. Wölfling, G. Schneider, Z. Újfaludi, I. Boros, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – V. 150. – P. 123–134.
420. Schwarz, S. Synthesis and conformation of four 16,17-diols in the 3-methoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-triene series / S. Schwarz, B. Schönecker, K. Fritsche, A. Poser, C. Lange, W. Günther, S. Göttke, H. Görls, S. Bäsler // *Steroids* – 2003. – V. 68, I. 2. – P. 113–123.
421. Wölfling, J. Stereoselective halogenation of the 16-hydroxymethyl-3-methoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-17-ols and their solvolytic investigation / J. Wölfling, E. Mernyák, P. Forgó, G. Schneider // *Steroids* – 2003. – V. 68, I. 5. – P. 451–458.
422. Kiss, A. Stereoselective synthesis of the four 16-hydroxymethyl-3-methoxy- and 16-hydroxymethyl-3-benzyloxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-17-ol isomers and their antiproliferative activities / A. Kiss, E. Mernyák, J. Wölfling, I. Sinka, I. Zupkó, G. Schneider // *Steroids* – 2018. – V. 134, I. 8. – P. 67–77.
423. Maltais, R. Impact of structural modifications at positions 13, 16 and 17 of 16 $\beta$ -(*m*-carbamoylbenzyl)-estradiol on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition and estrogenic activity / R. Maltais, A. Trottier, X. Barbeau, P. Lagüe, M. Perreault, J.-F. Thériault, S.-X. Lin, D. Poirier // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2016. – V. 161. – P. 24–35.
424. Shagufta. Synthetic studies towards steroid-amino acid hybrids / Shagufta, R. Singh, G. Panda // *Ind. J. Chem. – Sect. B.* – 2009. – V. 48B, I. 7. – P. 989–995.
425. Kuhl, A. New Synthesis of 18-Norestradiol / A. Kuhl, H. Karels, W. Kreiser // *Helv. Chim. Acta.* – 1999. – V. 82, I. 1. – P. 30–34.
426. Pat. US 6958327 B1. 18-Norsteroids as selectively active estrogens / A. Hillish, W. Boidol, W. Schwede, P. Esperling, G. Sauer, C. Hegele-Hartung, U. Kollenkirchen, K.-H. Fritzemeier. – Pub. 2005. – 19 pp.
427. Wölfling, J. Synthesis and receptor-binding examinations of the normal and 13-epi-D-homoestrones and their 3-methyl ethers / J. Wölfling, E. Mernyák, É. Frank, G. Falkay, Á. Márki, R. Minorics, G. Schneider // *Steroids*. – 2003. – V. 68, I. 3. – P. 277–288.
428. Jackman, M. M. Synthesis of Functionalized Nitriles by Microwave-Promoted Fragmentations of Cyclic Iminyl Radicals / M. M. Jackman, S. Im, S. R. Bohman, C. C. L. Lo, A. L. Garrity, S. L. Castle // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24, I. 3. – P. 594–598.
429. Dauncey, E. M. Photoinduced Remote Functionalisations by Iminyl Radical Promoted C–C and C–H Bond Cleavage Cascades / E. M. Dauncey, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, N. S. Sheikh, D. Leonori // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57, I. 3. – P. 744–48.

430. Zhao, B. Photoinduced C-C Bond Cleavage and Oxidation of Cycloketoxime Esters / B. Zhao, H. Tan, C. Chen, N. Jiao, Z. Shi // *Chin. J. Chem.* – 2018. – V. 36, I. 11. – P. 995–999.
431. Mernyák, E. Synthesis and stereochemical investigations of novel nitrogen-containing 13 $\alpha$ -estrone derivatives / E. Mernyák, G. Schneider, R. Herbst-Irmer, M. Kubas, J. Wölfling // *Steroids* – 2006. – V. 71, I. 7. – P. 558–564.
432. Mernyák, E. Electrophile-induced generation of cyclic azomethine imines from steroidal  $\delta$ -alkenyl hydrazones / E. Mernyák, L. Márk, É. Frank, G. Schneider, J. Wölfling // *Steroids*. – 2009. – V. 74, I. 4-5. – P. 474–482.
433. Mernyák, E. Syntheses and antiproliferative effects of d-homo- and d-secoestrone / E. Mernyák, J. Szabó, I. Bacsa, J. Huber, G. Schneider, R. Minorics, N. Bózsity, I. Zupkó, M. Varga, Z. Bikádi, E. Hazai, J. Wölfling // *Steroids* – 2014. – V. 87. – P. 128–136.
434. Mernyák, E. Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of d-secooxime derivatives of 13 $\beta$ - and 13 $\alpha$ -estrone / E. Mernyák, G. Fiser, J. Szabó, B. Bodnár, G. Schneider, I. Kovács, I. Ocsóvszki, I. Zupkó, J. Wölfling // *Steroids* – 2014. – V. 89. – P. 47–55.
435. Wölfling, J. Synthesis of Azasteroids and d-Homosteroids by Intramolecular Cyclization Reactions of Steroid Arylimines / J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, M. T. Bes, L. F. Tietze // *Synlett* – 1998. – No. 11. – P. 1205–1206.
436. Frank, É. Stereoselective approach to some novel 16-methylated and 16-halo-methylated tetrahydropyran and  $\delta$ -lactone derivatives in both the normal and the 13 $\alpha$ -estrone series / É. Frank, E. Mernyák, J. Wölfling, G. Schneider // *Synlett* – 2002. – No. 11. – P. 1803–1806.
437. Tietze, L. F. Novel Medium Ring Sized Estradiol Derivatives by Intramolecular Heck Reactions / L. F. Tietze, K. M. Sommer, G. Schneider, P. Tapolcsányi, J. Wölfling, P. Müller, M. Noltemeyer, H. Terlaud // *Synlett* – 2003. – No. 10. – P. 1494–1496.
438. Mernyák, E. Stereoselective Synthesis of Condensed Aza-d-homo-estrone Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition / E. Mernyák, G. Benedek, G. Schneider, J. Wölfling // *Synlett*. – 2005. – No. 4. – P. 0637–0639.
439. Frank, É. Stereoselective synthesis of some novel heterocyclic estrone derivatives by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition / É. Frank, J. Wölfling, B. Aukszi, V. König, T. R. Schneider, G. Schneider // *Tetrahedron*. – 2002. – V. 58, I. 34. – P. 6843–6849.
440. Tietze, L. F. A Novel Approach in Drug Discovery: Synthesis of Estrone-Talaromycin Natural Product Hybrids / L. F. Tietze, G. Schneider, J. Wölfling, A. Fecher, T. Nöbel, S. Petersen, I. Schuberth, C. Wulff // *Chem. Eur. J.* – 2000. – V. 6, I. 20. – P. 3755–3760.

441. Frank, É. Intramolecular Hydro-N-alkylation of Hydrazones and Oxime Ethers: Synthesis of Novel D-Secoestrone Isoquinuclidines via Domino 1,5-Hydride Shift/Cyclization / É. Frank, G. Schneider, Z. Kádár, J. Wölfling // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009, I. 21. – P. 3544–3553.
442. Sakač, M. N. An intramolecular one-pot synthesis of steroidal triazoles via 1,3-dipolar cycloadditions of in situ generated diazo compounds / M. N. Sakač, A. R. Gaković, J. J. Csanádi, E. A. Djurendić, O. Klisurić, V. Kojić, G. Bogdanović, K. M. Penov Gaši // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50, I. 28. – P. 4107–4109.
443. Ekholm, F. S. Synthesis of a Small Library of Estradiol-Based Glyco steroid Mimics Containing a Modified D-Ring / F. S. Ekholm, G. Schneider, J. Wölfling, R. Leino // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011, I. 6. – P. 1064–1077.
444. Penov-Gaši, K. M. Selective antitumour activity and ER $\alpha$  molecular docking studies of newly synthesized D-homo fused steroidal tetrazoles / K. M. Penov-Gaši, A. M. Oklješa, E. T. Petri, A. S. Čelić, E. A. Djurendić, O. R. Klisurić, J. J. Csanadi, G. Batta, A. R. Nikolić, D. S. Jakimov, M. N. Sakač // *MedChemComm* – 2013. – V. 4, I. 2. – P. 317–323.
445. Anstead, G. M. The estradiol pharmacophore: ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site / G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen // *Steroids* – 1997. – V. 62, I. 3. – P. 268–303.
446. Jiang, X.-R. Synthesis of Novel Estrogen Receptor Antagonists Using Metal-Catalyzed Coupling Reactions and Characterization of Their Biological Activity / X.-R. Jiang, P. Wang, C. L. Smith, B. T. Zhu // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56, I. 7. – P. 2779–2790.
447. Hoffmann, J. Characterization of New Estrogen Receptor Destabilizing Compounds: Effects on Estrogen-Sensitive and Tamoxifen-Resistant Breast Cancer / J. Hoffmann, R. Bohlmann, N. Heinrich, H. Hofmeister, J. Kroll, H. Künzer, R. B. Lichtner, Y. Nishino, K. Parczyk, G. Sauer, H. Gieschen, H.-F. Ulbrich, M. R. Schneider // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – V. 96, I. 3. – P. 210–218.
448. Robertson, J. F. R. Fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>) — how to make a good drug better / J. F. R. Robertson // *Oncologist*. – 2007. – V. 12, I. 7. – P. 774–784.
449. Baumann, Ch. K. Estrogen Receptor Modulators and Down Regulators / Ch. K. Baumann, M. Castiglione-Gertsch // *Drugs* – 2007. – V. 67. – P. 2335–2348.
450. И. В. Высоцкая. Фазлодекс в эндокринотерапии рака молочной железы // *Эффект. фармакотерапия* – 2011. – №. 22. – С. 18–21.
451. Guo, Ch. ZB716 a steroid selective estrogen receptor degrader (SERD) is orally efficacious in blocking tumor growth in mouse xenograft models / Ch. Guo, Sh. Zhang, M. Bratton, M. Mottamal, J. Liu, P. Ma, Sh. Zheng, Q. Zhong, L. Yang,

- Th. E. Wiese, Y. Wu, M. J. Ellis, M. Matossian, M. E. Burow, L. Miele, R. Houtman, G. Wang. // *Oncotarget* – 2018. – V. 9. – P. 6924–6937.
452. Rodriguez-Gonzalez, A. Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer / A. Rodriguez-Gonzalez, K. Cyrus, M. Salcius, K. Kim, C.M. Crews, R.J. Deshaies, K.M. Sakamoto // *Oncogene* – 2008. – V. 27. – P. 7201–7211.
453. Zhang, D. Degradation of target protein in living cells by small-molecule proteolysis inducer / D. Zhang, S.-H. Baek, A. Ho, K. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, I. 3. – P. 645–648.
454. Lin, X. Targeting Estrogen Receptor  $\alpha$  for degradation with PROTACs: A Promising Approach to Overcome Endocrine Resistance / X. Lin, H. Xiang, G. Luo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 206. – Art. 12689.
455. Scherbakov, A. M. Novel ER $\alpha$  degrader, 3,20(R)-dihydroxy-19-norpregnatriene, inhibits MCF-7 cell growth through p21/CDK2/CDK4 pathway / A. M. Scherbakov, I. S. Levina, Y. Kuznetsov, M. Tserfas, I. Zavarzin // *Ann. Oncology* – 2020. – V. 31, Suppl. 1. – P. 58.
456. Yamamoto, Y. TAS-108, a Novel Oral Steroidal Antiestrogenic Agent, Is a Pure Antagonist on Estrogen Receptor A and a Partial Agonist on Estrogen Receptor B with Low Uterotrophic Effect / Y. Yamamoto, J. Shibata, K. Yonekura, K. Sato, A. Hashimoto, Y. Aoyagi, K. Wierzba, Sh. Yano, T. Asao, A. U. Buzdar, T. Terada // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11, I. 1. – P. 315–322.
457. Inaji, H. Randomized phase II study of three doses of oral TAS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer / H. Inaji, H. Iwata, T. Nakayama, N. Yamamoto, Y. Sato, Y. Tokuda, K. Aogi, S. Saji, K. Watanabe, T. Saito, M. Yoshida, N. Sato, T. Saeki, Y. Takatsuka, M. Kuranami, H. Yamashita, A. Kikuchi, T. Tabei, T. Ikeda, S. Noguchi // *Cancer Sci.* – 2012. – V. 103, I. 9. – P. 1708–1713.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ю. В. Кузнецов (Yu. V. Kuznetsov)**, кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; методы органического синтеза; биоорганическая и медицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; направленная модификация природных соединений; молекулярное моделирование.

**И. С. Левина (I. S. Levina)**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; биоорганическая и биомедицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; ядерные и мембранные рецепторы прогестерона и эстрадиола; молекулярное моделирование; биологическая активность эстрогенов и прогестинов *in vitro* и *in vivo*.

**И. В. Заварзин (I. V. Zavarzin)**, доктор химических наук, главный научный сотрудник, заведующий Лабораторией химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; биоорганическая и биомедицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; химия и биохимия фитостероидов; молекулярное моделирование; микробиологическая трансформация стероидов; химия гетероциклов; биологическая активность стероидных соединений.

---

Научное издание

КУЗНЕЦОВ Юрий Владимирович

ЛЕВИНА Инна Соломоновна

ЗАВАРЗИН Игорь Викторович

ЭСТРОГЕНЫ И АНТИЭСТРОГЕНЫ

Современные синтетические подходы  
к направленной модификации стероидов  
ряда эстра-1,3,5(10)-триена:  
цели, реакции и методы

*Монография*

Издательство «МАКС Пресс»

Главный редактор: *Е. М. Бугачева*

Верстка: *Н. С. Давыдова*

Корректор: *А. М. Аксенова*

Обложка: *М. А. Еронина*

Подписано в печать 31.05.2021 г.

Формат 70х100 1/16. Усл. печ. л. 10,4.

Тираж 100 экз. Изд. № 088.

Издательство ООО «МАКС Пресс»

Лицензия ИД N00510 от 01.12.99 г.

119992, ГСП-2, Москва, Ленинские горы,

МГУ им. М. В. Ломоносова, 2-й учебный корпус, 527 к.

Тел. 8(495) 939–3890/91. Тел. 8(495) 939–38/91.

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленных материалов в ООО «Фотоэксперт»  
115201, г. Москва, ул. Котляковская, д. 3, стр. 13.



**Ю. В. Кузнецов (Yu. V. Kuznetsov)**, кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; методы органического синтеза; биоорганическая и медицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; направленная модификация природных соединений; молекулярное моделирование.

**И. С. Левина (I. S. Levina)**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; биоорганическая и биомедицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; ядерные и мембранные рецепторы прогестерона и эстрадиола; молекулярное моделирование; биологическая активность эстрогенов и прогестинов *in vitro* и *in vivo*.

**И. В. Заварзин (I. V. Zavarzin)**, доктор химических наук, главный научный сотрудник, заведующий Лабораторией химии стероидных соединений ФГБУН им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва.

Область научных интересов – органический синтез; биоорганическая и биомедицинская химия; химия и биохимия стероидных гормонов; химия и биохимия фитостероидов; молекулярное моделирование; микробиологическая трансформация стероидов; химия гетероциклов; биологическая активность стероидных соединений.