



(51) МПК
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013131326/04, 09.07.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 09.07.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.07.2013

(45) Опубликовано: 10.12.2014 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: А. В. Камерницкий, И. С. Левина "Прегна-D'-пентараны" прогестины и антипрогестины. I. Разделение биологических функций стероидных гормонов", Биоорг. химия, 2005, том 31, N2, с. 115-129. US 20090203661 A1, 13.08.2009. RU 2385324 C1, 27.03.2010. RU 2426737 C1, 20.08.2011

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, 1, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации", отдел охраны интеллектуальной собственности

(72) Автор(ы):

Левина Инна Соломоновна (RU),
 Куликова Лидия Егоровна (RU),
 Заварзин Игорь Викторович (RU),
 Шимановский Николай Львович (RU),
 Семейкин Александр Владимирович (RU),
 Карева Елена Николаевна (RU),
 Федотчева Татьяна Александровна (RU),
 Тихонов Дмитрий Александрович (RU),
 Одинцова Елена Валерьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

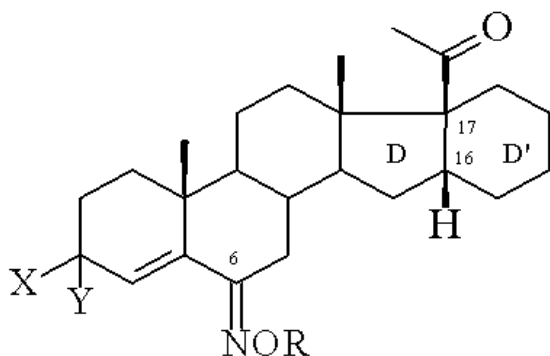
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации" (ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России) (RU)

(54) 6-ОКСИМЫ 16А,17А-ЦИКЛОГЕКСАНОПРЕГНЕНОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К ОПУХОЛЕВЫМ КЛЕТКАМ ЧЕЛОВЕКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к 6-Оксимам 16 α ,17 α -циклогексанопрегненов общей формулы I

где X + Y образуют вместе O или X = H, Y = OH; R = H или CH₃. Соединения обладают цитотоксической активностью и могут найти применение для лечения злокачественных опухолей. 2 з.п. ф-лы, 3 табл. 5 пр.



1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013131326/04, 09.07.2013

(24) Effective date for property rights:
09.07.2013

Priority:

(22) Date of filing: 09.07.2013

(45) Date of publication: 10.12.2014 Bull. № 34

Mail address:

117997, Moskva, ul. Ostrovitjanova, 1, GBOU VPO
RNIMU im. N.I. Pirogova Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii", otdel
okhrany intellektual'noj sobstvennosti

(72) Inventor(s):

Levina Inna Solomonovna (RU),
Kulikova Lidija Egorovna (RU),
Zavarzin Igor' Viktorovich (RU),
Shimanovskij Nikolaj L'vovich (RU),
Semejkin Aleksandr Vladimirovich (RU),
Kareva Elena Nikolaevna (RU),
Fedotcheva Tat'jana Aleksandrovna (RU),
Tikhonov Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Odintsova Elena Valer'evna (RU)

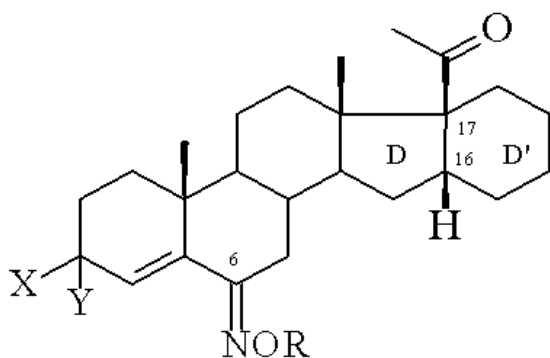
(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovaniya "Rossijskij natsional'nyj
issledovatel'skij meditsinskij universitet im. N.I.
Pirogova Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii" (GBOU VPO RNIMU
Minzdrava Rossii) (RU)

(54) 6-OXIMES OF 16 α , 17(-)CYCLOHEXANEPREGNENES HAVING CYTOTOXIC ACTIVITY TOWARDS HUMAN TUMOUR CELLS

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to 6-oximes of 16 α ,
17 α - cyclohexanepregnenes of general formula I**1**where X+Y together form O or X=H, Y=OH; R=H or CH₃.EFFECT: compounds have cytotoxic activity and can find application for treatment of malignant tumours.
3 cl, 3 tbl, 5 ex

Изобретение относится к области химии природных и физиологически активных веществ, а именно к области стероидных гормонов, конкретно к новым 16 α ,17 α -циклогексанопрегненам, а именно к 6-оксимам 16 α ,17 α -циклогексанопрегненов, содержащих оксииминогруппировку в 6-положении стероидного ядра, которые обладают

5

цитотоксической активностью и могут найти применение в медицине для лечения злокачественных опухолей.

Известно, что выделенные в последние годы из морских организмов стероиды, так же как и синтезированные стероиды, содержащие оксиимино-группировки в различных положениях стероидного скелета, проявляют в зависимости от особенностей структуры

10

и типа стероида широкий спектр биологического действия, включающий цитотоксическую активность [J.-G. Cuia, L. Fana, Li-L. Huanga, H.-Li Liub, A.-M. Zhou . Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (I). Steroids, 2009, 74, 62-72; J. Cuia, L. Fana, Y. Huanga, Yi Xinb, A. Zhou. Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (II). Steroids,

15

2009, 74, 989-95].

Синтезированные в 1959 г. авторами BABCOCK JOHN C. & ALLAN CAMPBELL J. (Steroidal 11-oximes and a process for their production , US 3064013 (A), 1962-11-13) 11-оксимы не нашли применения в медицине.

Современной терапии гормонозависимых опухолей нужны препараты,

20

останавливающие неконтролируемую пролиферацию (рост) раковых клеток. Наряду с различными цитостатическими препаратами для этой цели широко используются прогестины и антипрогестины - модуляторы рецептора прогестерона (РП). Среди них перспективную группу представляют прегна-D'-пентараны - производные прогестерона с дополнительным карбоциклом D' в 16 α ,17 α -положениях стероидного скелета,

25

обладающие прогестагенной и антипрогестагенной активностями *in vivo* и пригодные для перорального применения. В литературе описаны биологически активные прегна-D'-пентараны [А.В. Камерницкий, И.С. Левина. Прегна-D'-пентараны. Прогестины и антипрогестины. Биоорг. химия, 2005, Т.31, С.115 и 227]. Но среди этих описанных стероидов неизвестны пентараны, содержащие совместно дополнительный

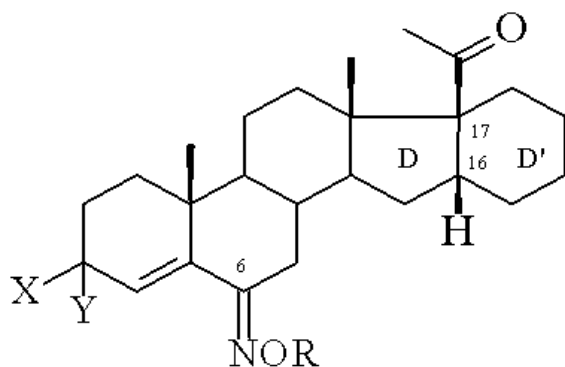
30

шестичленный карбоцикл D' в 16 α ,17 α -положениях стероидного скелета и оксииминогруппировку в положении 6 стероидного ядра.

Задачей настоящего изобретения является создание новых стероидов, содержащих оксииминогруппировку в положении 6 стероидного ядра и шестичленное кольцо D' в 16 α ,17 α -положениях стероидного скелета, обладающих цитотоксической активностью.

35

Поставленная задача достигается новыми 6-гидроксимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегненами общей формулы I



40

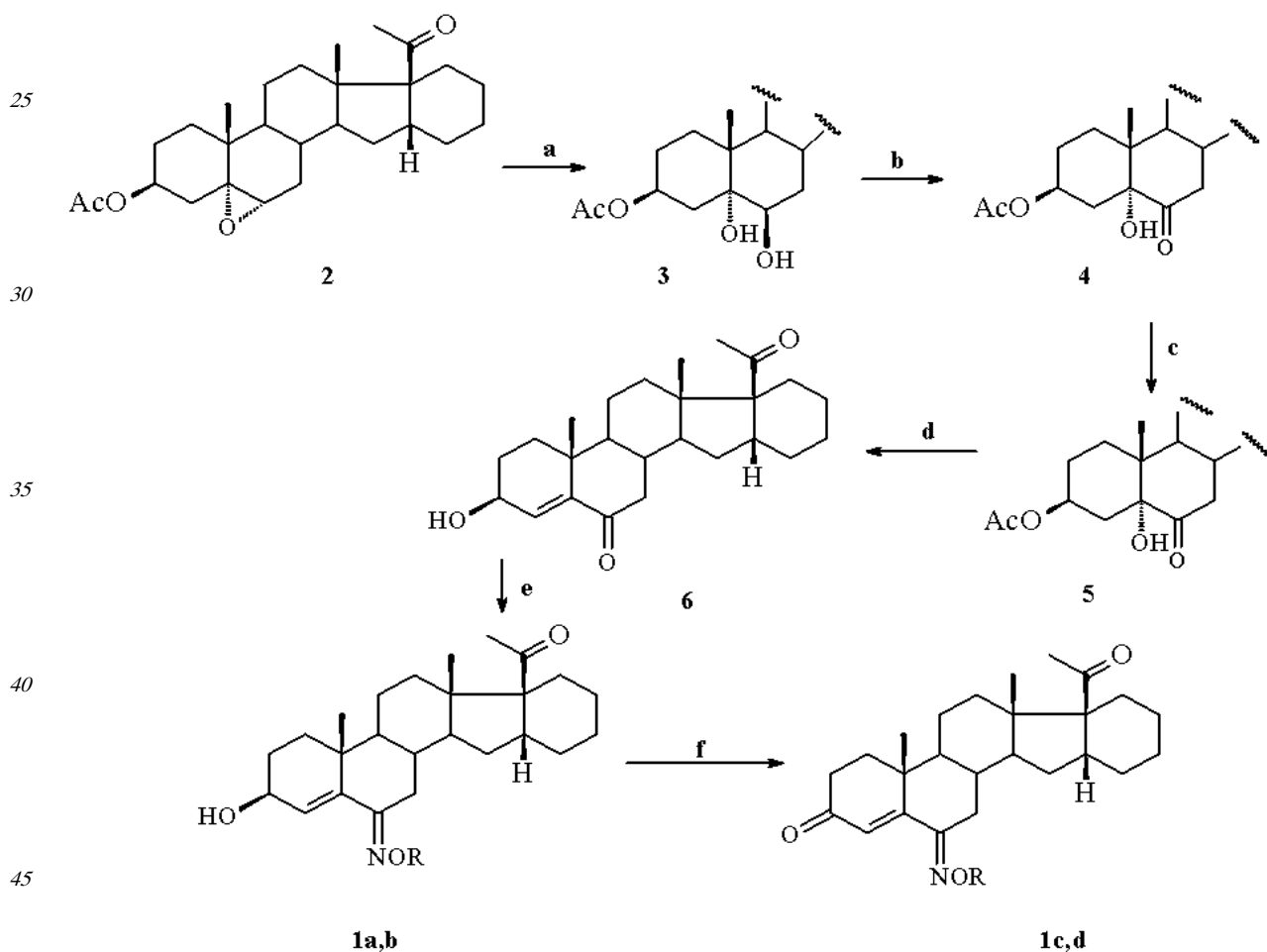
45

1

где X + Y образуют вместе O или X = H, Y = OH; R = H или CH₃

Предложенные соединения формулы 1 обладают цитотоксической активностью, т.е. способны ингибировать рост раковых клеток.

Предложенные соединения формулы 1 получают путем раскрытия окисного цикла в 3β-ацетокси-16α,17α-циклогексано-5α,6α-эпоксипрегнан-20-оне (2) [А.А. Ахрем, А.В. Камерницкий, И.С. Левина, Л.Е. Куликова. Синтез Δ⁶-6-замещенных циклогексано[1',2'; 16α,17α]прогестеронов. Изв. АН. Сер.хим., 444, (1978)] действием 65%-ной хлорной кислоты в тетрагидрофуране и образующийся при этом 3β-ацетокси-5α,6β-дигидрокси-16α,17α-циклогексано-прегнан-20-он (3) окисляют реактивом Джонса (CrO₃-H₂SO₄-H₂O) в ацетоне с образованием 3β-ацетокси-5α-гидрокси-16α,17α-циклогексано-прегнан-6,20-диона (4), который подвергают взаимодействию с хлористым тиоилом в пиридине с последующей обработкой и гидролизу полученного при этом 3-ацетата 16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-6,20-диона(5) водным раствором щелочи в метаноле с образованием 3β-гидрокси-16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-6,20-диона (6) и последующим его взаимодействием с солянокислым гидроксиламином с образованием 6(E)-гидроксиимино-16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-3β-ол-20-она 1a либо с солянокислым O-метилгидроксиламином с образованием 6(E)-метоксиимино-16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-3β-ол-20-она 1b. После окисления последних с помощью пиридинийдихромата (PDC) в пиридине получены соответствующие 3-кетоны 6(E)-гидроксиимино-16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-3,20-диона 1c и 6(E)-метоксиимино-16α,17α-циклогексано-прегн-4-ен-3,20-диона 1d по приведенной ниже схеме:



a) HClO₄/THF, 20°C; b) CrO₃-H₂SO₄-H₂O/ацетон, 5 -10°C; c) SOCl₂/Py, °C; d) KOH/MeOH

; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ или $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$, Py, EtOH, RT; f) PDC, Py, RT.

Структуры всех полученных соединений следуют из данных физико-химического анализа. Е-Конфигурации 6-оксимама 1a - 1d были приписаны на основании характерного сигнала экваториального протона при C(7) в виде дублета с δ 3,33 м.д. ($J=14,0$ и $4,0$ Гц).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. А. К раствору 5,0 г (11,7 ммоль) 3 β -ацетокси-16 α ,17 α -циклогексано-5 α ,6 α -эпоксипрегнан-20-она (2) в 170 мл ТГФ прибавили при перемешивании 0,25 мл 65%-ной HClO_4 и выдержали при 20°C 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 5%-ным водным раствором NaHCO_3 , ТГФ удалили в вакууме и остаток растворили в 100 мл CHCl_3 . После обычной обработки получено 4,98 г (колич.) 3 β -ацетокси-5 α ,6 β -дигидрокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегнан-20-она (3). Аналитический образец имеет т.пл. 272-274 °C (из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,70; 1,19; 2,03; 2,14 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(3)OAc, C(21)Me), 2,98 (м, 1H, C(16)H), 5,16 (м, 1H, C(3)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 446 (4) [M]⁺; 368 (5) [M-AcOH-H₂O]⁺; 307 (32) [M--AcOH-H₂O-Ac]⁺.

В. Диол 3 (4,90 г, 11 ммоль) в 150 мл ацетона окисляли 5 мл реактива Джонса (получен из 26,72 г CrO_3 , 23 мл конц. H_2SO_4 и H_2O до 100 мл) при 10°C. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали CHCl_3 (2×50 мл). Остаток, полученный после обычной обработки, хроматографировали. Градиентное элюирование смесью ацетон-петр.эфир (8:92→12:88) дало 3,27 г (67%) 3 β -ацетокси-5 α -гидрокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегнан-6,20-диона (4) с т.пл. 248-250 °C (из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,66; 0,82; 2,01; 2,14 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(3)OAc, C(21)Me), 2,80 (т, 1H, C(7)H, $J=15$ Гц)H 2,98 (м, 1H, C(16)H), 5,05 (м, 1H, C(3)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 444 (12) [M]⁺; 384 (9) [M-AcOH]⁺; 366 (12) [M--AcOH-H₂O]⁺; 323 (73) [M--AcOH-H₂O-Ac]⁺.

С. К раствору 0,75 г (1,69 ммоль) 3 β -ацетокси-5 α -гидрокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегнан-6,20-диона (4) в 9 мл абс. Py прибавили 0,3 мл (4,1 ммоль) SOCl_2 при 0°C и смесь перемешивали при этой температуре 1 ч. Затем реакционную смесь вылили в 100 мл воды и экстрагировали EtOAc (3×35 мл). Объединенные органические экстракты промыли 25 мл 10%-ной HCl и насыщенным водным раствором NaCl . Остаток после обычной обработки перекристаллизовали из MeOH. Получено 0,5 г (69%) 3 β -ацетокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-6,20-диона (5), т.пл. 184-6 °C. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,70; 1,02; 2,07; 2,14 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(3)OAc, C(21)Me), 2,98 (м, 1H, C(16)H), 5,32 (м, 1H, C(3)H), 6,08 (уш.с., 1H, C(4)H).

Д. Суспензию 0,48 г полученного соединения и 1 мл 1M водного раствора KOH в 25 мл MeOH перемешивали 45 мин при 20°C, после чего вылили в 100 мл лед. воды, выпавший порошок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Получено 0,43 г 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-6,20-диона (6). Аналитический образец имеет т.пл. 199-202 °C (из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,70; 1,02; 2,14 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(21)Me), 2,52 (д.д., 1H, C(7)H_e, $^2J=13$ Гц, $^3J<2$ Гц) 2,98 (м, 1H, C(16)H), 4,23 (м, 1H, C(3)H), 6,15 (уш.с., 1H, C(4)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 484 (8) [M]⁺; 341 (9) [M--Ac]⁺.

Е. К раствору 0,38 г (1 ммоль) 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-6,20-

диона (6) в 15 мл EtOH добавили 0,084 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 0,1 мл Ру и реакционную смесь выдержали сутки при 20°C, после чего вылили в 100 мл лед. воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой и сушили на воздухе. Получено 0,36 г (89%) 6(E)-гидроксиимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3 β -ол-20-она 1a с т.пл. 157-160°C

(из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,70; 0,99; 2,12 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(21)Me), 3,00 (м, 1H, C(16)H), 3,33 м.д. (д.д., 1H, C(7)H), 4,15 (м, 1H, C(3)H), 5,80 (уш.с., 1H, C(4)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 399 (7) [M]⁺.

Пример 2. Аналогично примеру 1 из 0,14 г 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-6,20-диона (6) и 0,047 г $\text{MeONH}_2\cdot\text{HCl}$ получено 0,12 г 6(E)-метоксиимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3 β -ол-20-она 1b, т.пл. 223-225 °C (из смеси ацетон-гексан).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,70; 1,01; 2,12 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(21)Me), 3,00 (м, 1H, C(16)H), 3,38 м.д. (д.д., 1H, C(7)H), 3,90 (с, 3H, OMe); 4,18 (м, 1H, C(3)H), 5,85 (уш.с., 1H, C(4)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 413 (11) [M]⁺.

Пример 3. К раствору 0,36 г (0,9 ммоль) стероида 1a в 5 мл Ру добавили 0,37 г PDC и реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20°C. Затем смесь разбавили 30 мл EtOAc и профильтровали. Фильтрат промыли 10%-ной HCl, 5%-ным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl. Остаток после обычной обработки хроматографировали на колонке, элюирование смесью петр.эфир-ацетон (9:1). Получено 0,18 г 6(E)- гидроксиимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3,20-диона 1c с т.пл. 245-247 °C (из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,74; 1,15; 2,12 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(21)Me), 3,00 (м, 1H, C(16)H); 3,45 м.д. (д.д., 1H, C(7)H); 6,45 (с, 1H, C(4)H); 9,68 (с, 1H, NOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 397 (9) [M]⁺.

Пример 4. Аналогично примеру 3 из 0,11 г 6(E)-метоксиимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3 β -ол-20-она 1b получено 0,9 г 6(E)-метоксиимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3,20-диона 1d, т.пл. 209-211°C (из смеси ацетон-гексан). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0,72; 1,15; 2,12 (все с, по 3H, C(18)Me, C(19)Me, C(21)Me), 3,00 (м, 1H, C(16)H); 3,40 м.д. (д.д., 1H, C(7)H); 6,20 (с, 1H, C(4)H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 411 (16) [M]⁺.

Пример 5. Цитостатическая активность заявляемых соединений 1a - 1d изучена на культуре HeLa (рак шейки матки человека). Для оценки их влияния на жизнеспособность клеток культуры HeLa использовался МТТ-тест [Nogueira D.R., Mitjans M., Infante M.R., Vinardell M.P. Com Int. J. Pharm. 2011. V. 420. № 1. P.51-58]. Клетки инкубировали в течение 7 дней совместно с эстрадиолом в концентрации 10^{-8} моль/л и исследуемыми соединениями в концентрации 10^{-5} - 10^{-7} моль/л. В эксперименте использовалось два контроля: первый - клетки, стимулированные эстрадиолом 10^{-8} (эстрадиол-стимулированный контроль - ЭСК) и второй - клетки, инкубированные без эстрогенной стимуляции (К). Результаты МТТ-теста относительно первого контроля (ЭСК) представлены в таблице 1, второго контроля (К) - в таблице 2.

В качестве препарата сравнения использован синтетический прогестин медроксипрогестерона ацетат (МПА)

Таблица 1. Влияние соединений 1a - 1d на жизнеспособность клеток культуры HeLa, выраженное в процентах по отношению к эстрадиолстимулированному контролю (ЭСК).

Концентрация М	K1044 1a	K1045 1b	K1046 1c	K1047 1d
10^{-5}	67,0± 10,7*	64,8± 8,9*	66,5± 9,3*	50,6± 10,5*
10^{-6}	81,3± 4,6*	81,3± 5,3*	67,9± 4,5*	68,2± 8,0*
10^{-7}	69,4± 7,5*	57,1± 8,1*	84,0± 6,0*	70,7± 9,0*

Примечание : * - Достоверные отличия от ЭСК при $p < 0,05$.

Жизнеспособность в ЭСК составила $100 \pm 10,5\%$

Цифры в колонках означают процент выживаемости раковых клеток в процентах к контролю.

Таблица 2. Влияние соединений 1a - 1d на жизнеспособность клеток культуры HeLa, выраженное в процентах по отношению к контролю (К).

Концентрация, М	K1044 1a	K1045 1b	K1046 1c	K1047 1d	МПА
10^{-5}	82,1± 7,9 *	79,4± 10,6 *	81,6± 8,4 *	62,0± 12,6 *	63,2±12,5*
10^{-6}	99,6± 5,5	99,6± 6,9	83,2± 6,09 *	83,6± 6,4 *	75,1±16,9
10^{-7}	85,0± 5,0 *	69,9± 9,7 *	102,9± 7,2	86,7± 10,8	84,3±19,8

Примечание : * - Достоверные отличия от Контроля при $p < 0,05$.

Жизнеспособность в Контроле составила $100 \pm 9,5\%$

Из таблицы 1 следует, что все соединения в исследуемых концентрациях подавляли эстрадиолстимулированную пролиферацию раковых клеток, при этом наибольшую ингибирующую активность проявил оксим 1d.

Из таблицы 2 следует, что все соединения в исследуемых концентрациях подавляли нестимулированную (базальную) пролиферацию раковых клеток, превосходя препарат сравнения МПА в концентрациях 10^{-6} - 10^{-7} М, однако в меньшей степени, чем эстрогенстимулированную пролиферацию. Наибольшую ингибирующую активность в концентрации 10^{-5} М проявил оксим 1d.

Пример 6. Заявляемые соединения показали высокое сродство к рецепторам прогестерона (P4). Методом радиолигандного анализа [Schneider M. [1982] была изучена способность исследуемых соединений вытеснять меченый тритием прогестерон (^3H -P4*) и связываться с рецепторами прогестерона. Результаты исследования выражены в процентах по отношению к контролю- связыванию ^3H -P4* в отсутствие исследуемых соединений. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Связывание ^3H -P4 с рецепторами прогестерона в цитозоле матки крыс в присутствии избытка заявляемых соединений, МПА и прогестерона.

Соединения	K1044	K1045	K1046	K1047	МПА	P4
% связывания P4*	33,8 ± 4,2*	21,5 ± 3,6*	25,6 ± 3,8*	22,9 ± 3,5*	53,9± 13,6*	19,6± 3,1*

* - Достоверные отличия от контроля (^3H -P4) при $p < 0,05$

Из представленных данных видно, что все исследуемые прегна-D'-пентараны способны связываться с рецепторами прогестерона. Процент связывания ^3H -P4* варьирует от 19,6 до 53,9%. Наименьшее связывание ^3H -P4* наблюдалось в присутствии чистого прогестерона-19,6%, наибольшее для МПА - $53,9 \pm 13,6\%$. Исследуемые прегна-D'-пентараны более эффективно вытесняют ^3H -P4* (на 78,5-77,1%), чем препарат сравнения МПА (на 46,1%).

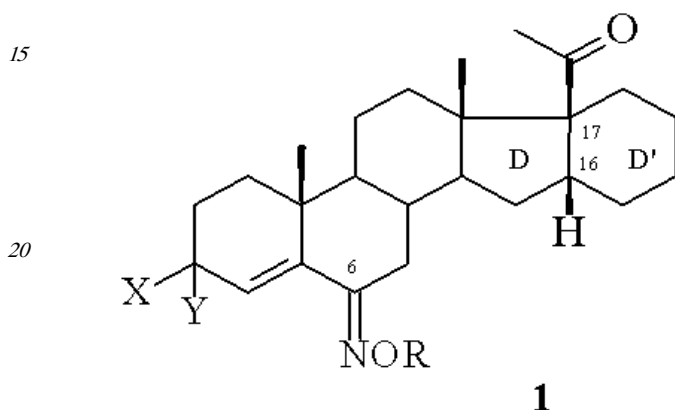
Заявляемое изобретение не очевидно для специалистов, работающих в области химиотерапии опухолей.

В связи с большой социально-экономической значимостью проблемы лечения злокачественного роста создание новых соединений представляет собой актуальную
5 проблему как экспериментальной, так и клинической медицины.

Заявляемые соединения - 6-Оксимы 16 α ,17 α -циклогексанопрегненов - пригодны для перорального применения, обладают высоким сродством к рецепторам прогестерона и показали высокую цитостатическую активность в отношении клеток рака шейки
10 матки человека, что очень ценно и в клиническом, и в социальном, и в экономическом отношениях.

Формула изобретения

1. 6-Оксимы 16 α ,17 α -циклогексанопрегненов общей формулы I



25 где X + Y образуют вместе O или X = H, Y = OH; R = H или CH₃.

2. Соединения по п.1, обладающие цитотоксической активностью.

3. Соединения по п.1, способные связываться с рецепторами прогестерона.

30

35

40

45