

СТЕРОИДНЫЕ КОНЬЮГАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

В.А. Золотцев¹, А.С. Латышева¹, В.С. Покровский^{1–3}, И.И. Хан³, Р.Л. М. Алманза³, А.Ю. Мишарин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»;

Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 10;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Вадим Сергеевич Покровский vadimpokrovsky@yandex.ru

Обзор посвящен результатам исследований новых стероидных конъюгатов, имеющих перспективу использования в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов. Обзор состоит из 3 частей, в которых представлены данные о биологической активности конъюгатов стероидов с известными лекарственными препаратами, стероидных димеров и конъюгатов стероидов с различными природными соединениями, их фрагментами и синтетическими аналогами. Приведены структуры 231 стероидного конъюгата и данные об их противоопухолевой активности.

Ключевые слова: стероидные конъюгаты, антипролиферативная активность, противоопухолевая активность

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-22-52



STEROID CONJUGATES AS POTENTIAL ANTI-CANCER AGENTS

V.A. Zolotsev¹, A.S. Latysheva¹, V.S. Pokrovsky^{1–3}, I.I. Khan³, R.L. M. Almanza³, A.Y. Misharin¹

¹Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The review is dedicated to results of investigations of steroid conjugates published predominantly over the past decade. It consists of three parts in which the data concerning biological activity of steroid conjugates with known drugs, steroid dimers, and steroid conjugates with some natural compounds, their fragments and related derivatives and analogs, are discussed. The structures of 231 steroid conjugates and their anti-cancer properties are presented.

Key words: steroid conjugates, anti-proliferative activity, anti-cancer activity

Введение

Одно из бурно развивающихся направлений современной биомедицинской химии — создание новых лекарств на основе гибридов и конъюгатов биологически активных молекул, в первую очередь природных соединений. Считается, что такие препараты, обладающие высокой избирательностью и эффективностью, могут служить существенным дополнением и/или альтернативой традиционной комбинированной терапии. Присутствие нескольких фармакофоров в 1 молекуле конъюгата может усиливать его биологический эффект, направлять действие сразу на несколько биомишеней, снижать побочные эффекты.

В настоящее время устойчивая терминология в области гибридов и конъюгатов еще не сформировалась, и для описания сложных полифункциональных молекул одни авторы используют термины

«гибрид» и «конъюгат», не делая различия между ними, другие предлагают называть конъюгатом молекулу, в которой функциональные фрагменты 2 или более фармакофоров связаны линкером, а гибридом — молекулу, в составе которой можно выделить функциональные группы, принадлежащие разным фармакофорам.

Различным аспектам создания и применения гибридов и конъюгатов посвящены многочисленные обзоры [1–10]. Кроме того, опубликованы обзоры, посвященные новым направлениям, сформировавшимся недавно: синтезу полифункциональных биосовместимых наноматериалов, синтезу библиотек конъюгатов на основе определенных фармакофоров и направленных на определенные биомишени, созданию QSAR-моделей гибридов и конъюгатов [2, 3, 11–22].

Данный обзор посвящен обобщению результатов современных исследований стероидных конъюгатов, имеющих перспективу использования в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов (ЛП). Приведены данные о структуре и противоопухолевой активности конъюгатов стероидов с известными лекарствами, стероидных димеров, а также конъюгатов стероидов с фрагментами некоторых биологически активных молекул. Работы, посвященные исследованию стероидных полимерных и дендримерных конъюгатов, выходят за рамки этого обзора и не рассматриваются.

Конъюгаты стероидов с лекарственными препаратами

Еще в середине XX в. была выдвинута гипотеза, что конъюгаты стероидов с известными лекарствами, в первую очередь с ДНК-алкилирующими агентами, могут с успехом использоваться для лечения гормонозависимых форм онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы (РМЖ), предстательной железы, яичников, эндометрия и др. [23–26].

Первые синтезированные стероидные конъюгаты с производными бис-(2-хлорэтил)-амин (рис. 1) содержали остаток эстрона или андростана, замещенный в положении 3-, 2- или 17-третичной аминогруппой, где другими заместителями являлись 2-хлорэтильные остатки, однако эти конъюгаты не обладали заметной противоопухолевой активностью.

В обзоре R. Bansal и соавт., охватывающем литературу до 2012 г., приведены многочисленные примеры противоопухолевых препаратов – конъюгатов ДНК-алкилирующих агентов со стеринами, стероидами ряда андростана, эстрона, прегнана, а также их производными, содержащими различные замести-

тели и/или структурные модификации колец А, В, С и D. Структуры некоторых из перечисленных конъюгатов изображены на рис. 2 [27].

Синтезированный в СССР конъюгат *n*-[N,N-бис-(2-хлорэтил)амино]фенилуксусной кислоты **3** и холестерина – фенестерин **6** – эффективно подавлял рост саркомы 45, опухоли мозга, карциномы Уокера и альвеолярной карциномы печени RS-1 у мышей, но оказался неактивным в лечении карциномы Эрлиха и саркомы 180 [28–30]. Аналоги фенестерина, различающиеся стероидным фрагментом и положением *n*-[N,N-бис(2-хлорэтил)амино]фенилуксусной кислоты, подавляли рост различных опухолей у мышей.

Были синтезированы многочисленные конъюгаты ДНК-алкилирующих агентов (**1–5**) с различными стероидами и их производными. Согласно современным представлениям, стероидная часть конъюгата не только является биологическим вектором для направленной доставки алкилирующего фрагмента, но и обеспечивает образование специфических комплексов с ДНК и препятствует действию ферментов репарации. Конъюгаты проявляли противоопухолевый эффект, отличающийся от такового и для стероида, и для алкилирующего агента [31–36].

Так, исследования противоопухолевого препарата эстрамустина фосфата **7** показали, что этот конъюгат лишен ДНК-алкилирующей активности, а его противоопухолевый эффект обусловлен взаимодействием с тубулином, вызывающим деполимеризацию микротрубочек, а также влиянием на цитоскелет, клеточный цикл, гомеостаз железа, апоптоз и клеточный сигналинг [37–40].

Биологическая активность конъюгата зависит от структур стероидной части, алкилирующего агента, линкера, а также от места присоединения линкера к стероиду. Следует отметить, что противоопухолевой активностью обладают конъюгаты, содержащие легко гидролизуюмую сложноэфирную связь, в то время как соответствующие третичные амины неактивны.

Конъюгат преднизолон и хлорамбуцил – преднимустин **8** – оказался намного эффективнее, чем хлорамбуцил против саркомы Йошида, но на саркому Эрлиха, устойчивую к хлорамбуцилу, преднимустин не действовал [41–45]. Бестрабуцил **9** накапливался в опухоли в 5–10 раз активнее, чем в неповрежденной ткани [46]. Конъюгаты гомо-А-азастероидов **10** и **11** были активны против карциномы Эрлиха, нескольких линий аденокарциномы толстой кишки и легких; оба конъюгата подавляли рост лимфолейкоза P338, но только конъюгат **10** латестоксат был активен против лимфолейкоза L1210 [47–49].

Конъюгаты, содержащие аллильную 7-кетогруппу **13–15**, проявляли большую генотоксическую и антилейкемическую активность по сравнению со

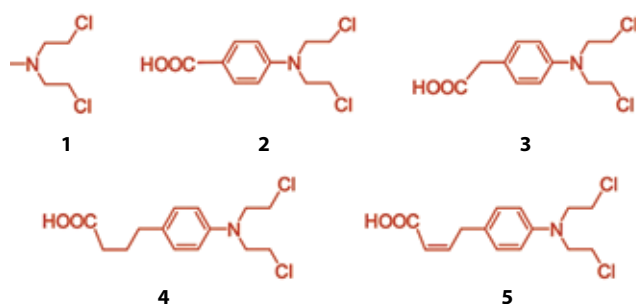


Рис. 1. Структуры наиболее распространенных производных бис(2-хлорэтил)амин: **1** – остаток бис(2-хлорэтил)амин; **2** – *n*-[N,N-бис(2-хлорэтил)амино]бензойная кислота; **3** – [N,N-бис(2-хлорэтил)амино]фенилуксусная кислота; **4** – *n*-[N,N-бис(2-хлорэтил)амино]фенилмасляная кислота; **5** – *n*-[N,N-бис(2-хлорэтил)амино]фенилбут-2-еновая кислота

Fig. 1. Structures of the most known derivatives of bis(2-chloroethyl)-amine: **1** – bis(2-chloroethyl)-amine residue; **2** – *n*-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]-benzoic acid; **3** – [N,N-bis(2-chloroethyl)amino]phenylacetic acid; **4** – [N,N-bis(2-chloroethyl)amino]phenylbutyric acid; **5** – *n*-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]phenylbut-2-enoic acid

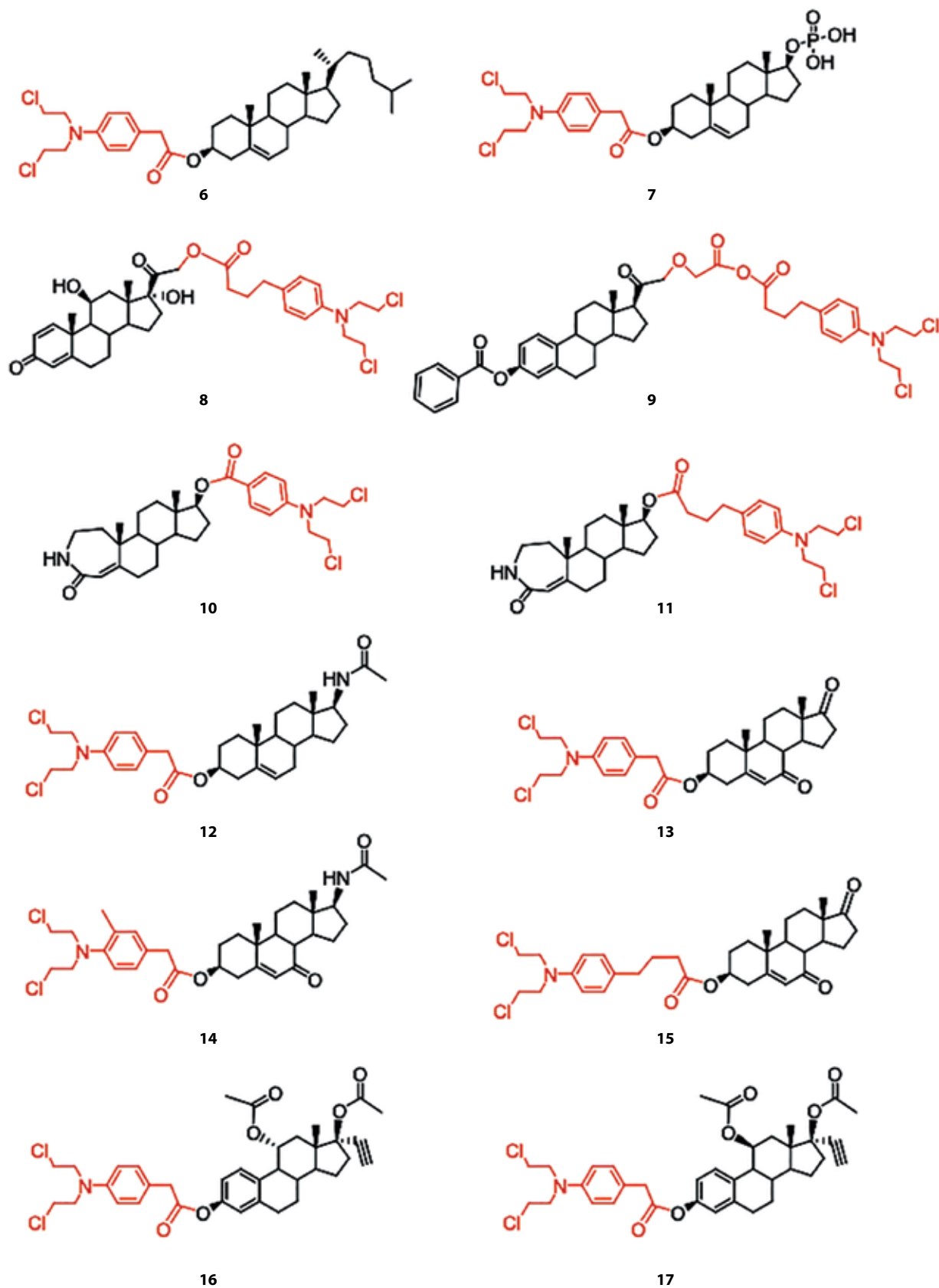


Рис. 2. Конъюгаты стероидов и стеролов с производными бис(2-хлорэтил)амин: 6–17

Fig. 2. Conjugates of sterols and steroids with derivatives of bis(2-chloroethyl)amine: 6–17

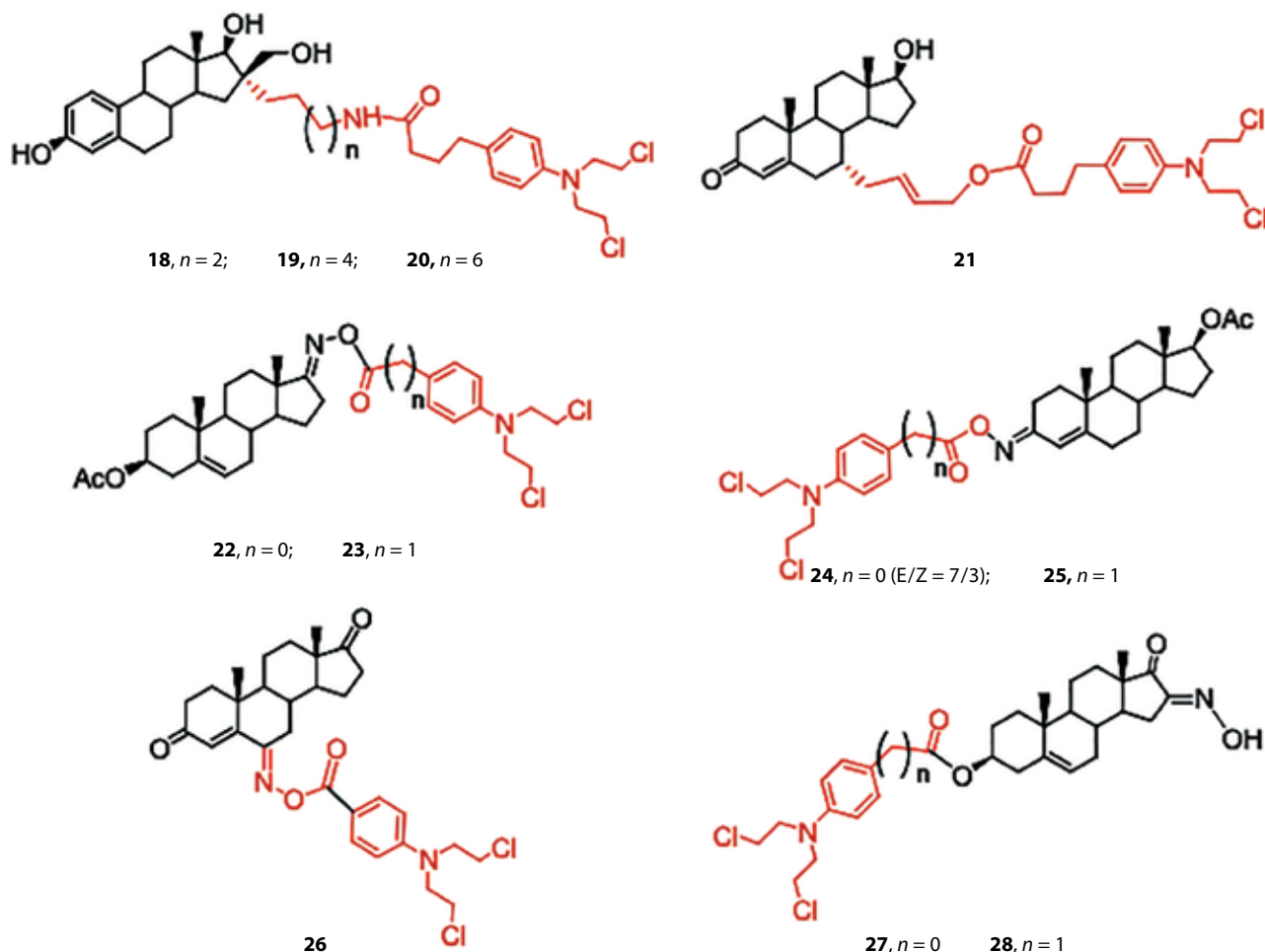


Рис. 3. Конъюгаты производных эстрадиола, тестостерона и андростендиона с производными бис(2-хлорэтил)амина: 18–28

Fig. 3. Conjugates of derivatives of estradiol, testosterone and androstenedione with derivatives of bis(2-chloroethyl)amine: 18–28

структурно-родственными конъюгатами, лишенными 7-кетогруппы **12** [50, 51]. Эстрансодержащие конъюгаты **16** и **17** были активны против РМЖ и аденокарциномы Ca-755, но 11 α -ацетокси-изомер **16** проявлял антиэстрогенную активность, а соответствующий 11 β -изомер **17** – значительную эстрогенную активность [52–54].

В работах А. Gupta и соавт. были получены новые конъюгаты хлорамбуцила **18–21**, различающиеся структурой и местом присоединения линкера к стероидному фрагменту [55, 56].

16-замещенные конъюгаты **18–20** были менее токсичны на культуре клеток РМЖ MCF-7, чем хлорамбуцил, причем цитотоксичность зависит от длины линкера (чем короче длина линкера, тем выше цитотоксичность). Цитотоксичность 7 α -замещенного конъюгата **21** на клетках карциномы предстательной железы LNCaP была сравнима с токсичностью хлорамбуцила.

Р.С. Acharya и R. Bansal синтезировали стероидные конъюгаты **22–28**, в которых ДНК-алкилирующая

группа связана с оксимом стероида О-ацильной связью [57]. Все конъюгаты **22–28** обладали выраженной ДНК-алкилирующей активностью (более сильной, чем хлорамбуцил) и высокой цитотоксичностью на культуре клеток карциномы яичников IGROV1. Конъюгаты, содержащие модификации в кольце D, обладали сильной противоопухолевой активностью и меньшей общей токсичностью во многих клеточных линиях.

D. Trafalis и соавт. синтезировали и исследовали 4 азастероидных конъюгата **29–32** (рис. 4) [58]. Конъюгаты обладали низкой общей токсичностью и показали сильную противолейкозную активность *in vitro* и *in vivo*.

В работах С. Sanchez-Cano и соавт. были получены и исследованы конъюгаты тестостерона с 3-пиридилзамещенными платиновыми комплексами **33** и **34** (рис. 5) [59, 60].

Конъюгаты **33** и **34** эффективно интернализировались клетками SKOV-3 (андрогеннезависимыми) и T47D (андрогензависимыми) и показали высокую

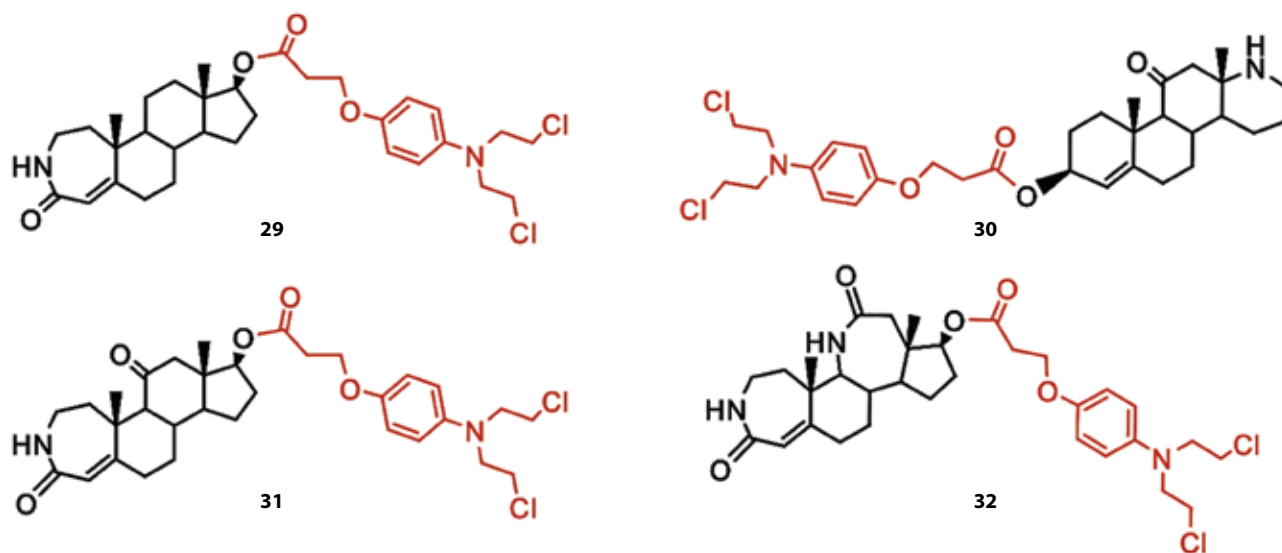


Рис. 4. Конъюгаты азастероидов с производными бис(2-хлорэтил)амин: 29–32

Fig. 4. Conjugates of azasteroids with derivatives of bis(2-chloroethyl)amine: 29–32

цитотоксичность, а соответствующие металлокомплексы, в которых стероид отсутствовал, имели незначительную токсичность; цис-конъюгат **33** был в 2–3 раза активнее транс-конъюгата **34** [59]. Конъюгаты **33** и **34** связывались с ДНК, значительно меняя ее структуру и вызывая разрывы одной цепи, в отличие от комплексов, не содержащих стероида, которые вызывали разрыв обеих цепей. Авторы считают, что использование стероидных конъюгатов платиновых металлокомплексов вместо неконъюгированных агентов позволяет улучшить доставку препарата, вызвать более специфичные разрывы ДНК и влиять на механизмы репарации ДНК [60].

В лаборатории G. Vêrubé был синтезирован ряд эстрадиол-платиновых (II) конъюгатов **35–43** [61–65] (см. рис. 5). Конъюгаты эстрадиола с дихлорплатиной **35**, **36** и **37** обладали цитотоксичностью в микромолярных концентрациях, наибольшей активностью обладали соединения, имеющие длину линкера 10–11 метиленовых звеньев (для соединений **35** и **36**), и 2 оксиэтиленовых звена для соединения **37**. Несмотря на то что конъюгаты **35–37** обладали большим сродством к эстрогеновому рецептору, чем 17 β -эстрадиол, существенных различий в их цитотоксичности на эстрогензависимых и эстрогеннезависимых клеточных линиях обнаружено не было.

Изучение конъюгатов эстрадиола **38–43**, содержащих в своем составе остатки карбоплатина и оксалиплатина, показало, что модификация оксалиплатином (II) незначительно влияет на антипролиферативную активность, а модификация циклобутан-1,1-дикарбоксилатплатином (II) ее сильно снижает. Конъюгаты **39**, **41**, **43** обладали сродством к эстрогеновому рецептору α , а конъюгаты **38**, **40**, **42** — не обладали,

что указывает на важность структуры платиновой соли конъюгата для избирательности по отношению к эстрогеновому рецептору α .

В лаборатории G. Vêrubé были синтезированы конъюгаты 17 β -ацетокситестостерона с различными аминокислотными остатками и их платиновыми комплексами, связанные транс-оксибутенильным линкером в положении 7 α [66]: **44–61** (рис. 6).

Конъюгаты, не содержащие платины (II), не влияли на пролиферацию клеток рака предстательной железы линий PC-3, DU145 и LNCaP или имели незначительную антипролиферативную активность. Комплексообразование аминокислотного остатка конъюгата с платиной (II) приводило к многократному увеличению цитотоксичности; структура аминокислотного остатка незначительно влияла на активность соединений; подавление роста андрогензависимых (LNCaP) и андрогеннезависимых (PC-3, DU145) клеток различалось незначительно. Наиболее активными соединениями оказались конъюгаты с комплексами L- и D-2-пиридилаланина и L-4-тиазолилаланина с платиной (II) (соединения **56**, **57** и **61**).

В работах других исследователей синтезированы конъюгаты тестостерона, содержащие комплексы Re (V) и радиоактивного ^{99}Tc , а также конъюгаты эстрадиола, содержащие комплексы Pd, Ni и Zn **62–68** (рис. 7) [67–69].

Конъюгат **64** накапливался в предстательной железе крыс. Он может быть использован в качестве метки для радиодиагностики и радиотерапии [68]. Конъюгаты **66–68** обладали определенным сродством к эстрогеновому рецептору ($\approx 2\%$ связывания эстрадиола) и проявляли свойства агонистов этого рецептора [69]. 16-замещенные ферроценовые конъюгаты

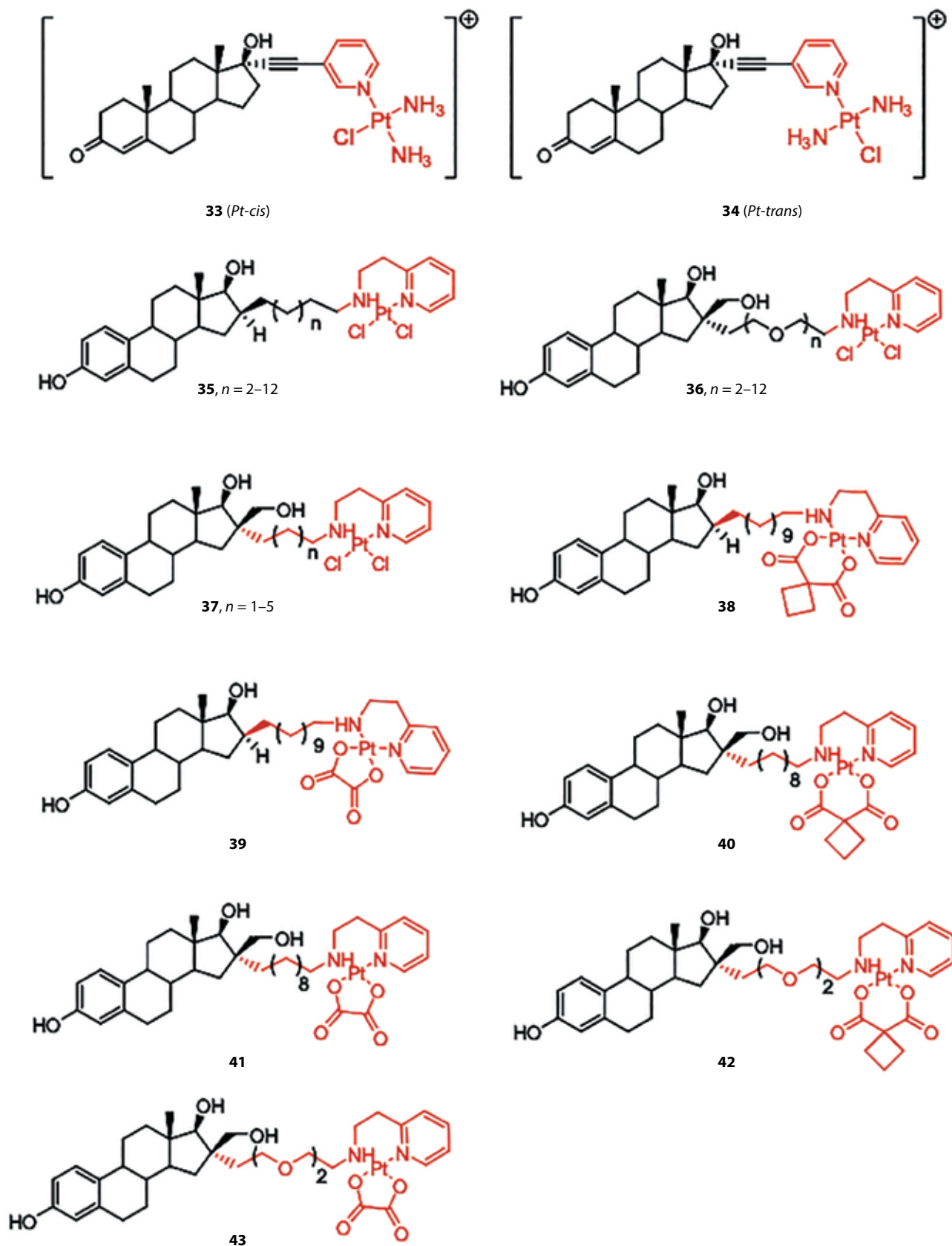


Рис. 5. Конъюгаты 16-замещенных производных тестостерона и эстрадиола с комплексами платины (II): 33–43

Fig. 5. Conjugates of 16-substituted derivatives of testosterone and estradiol with platinum (II) complexes: 33–43

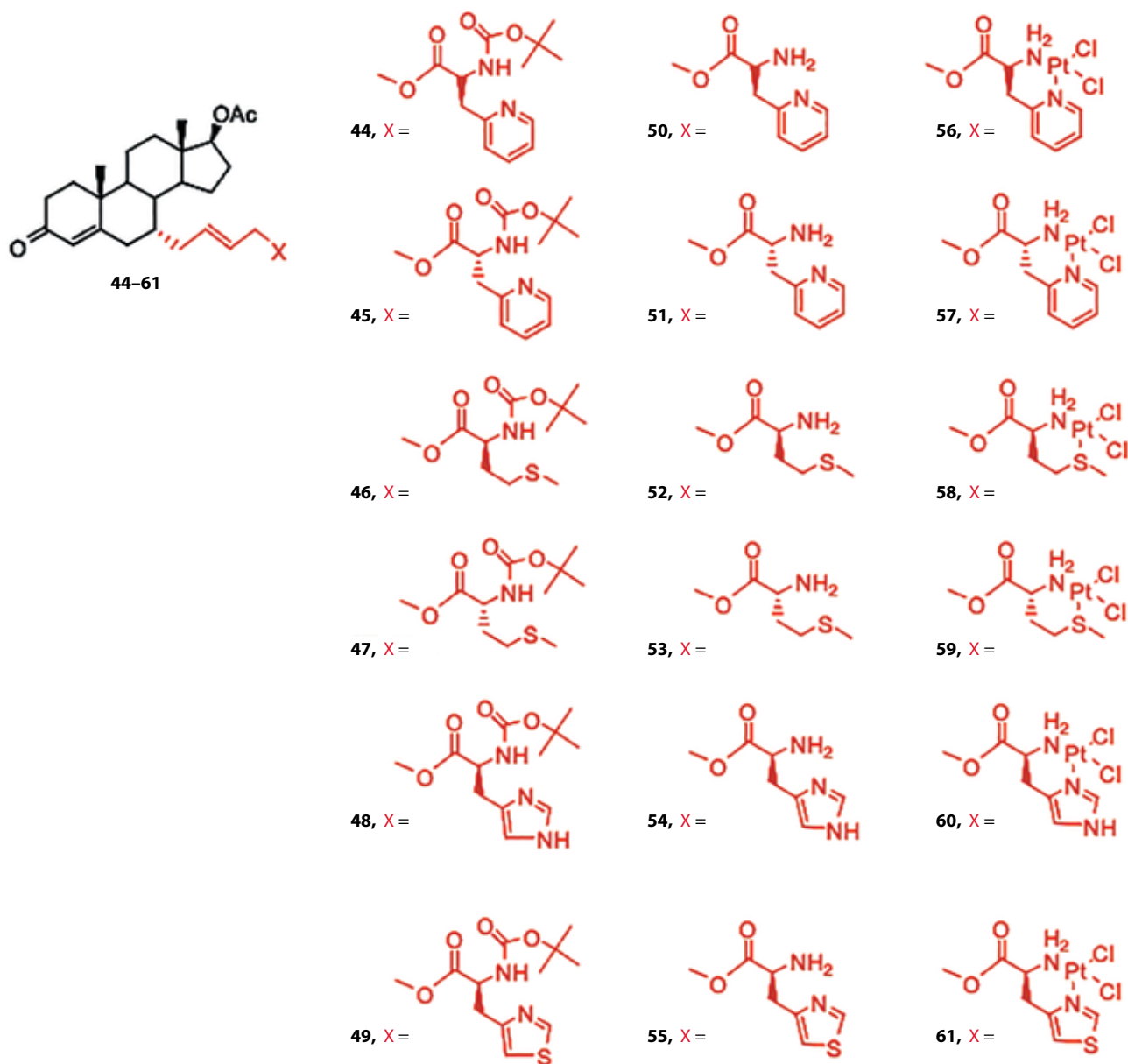


Рис. 6. Конъюгаты 7α-замещенного 17β-ацетокситестостерона с аминокислотами и их платиновыми комплексами: 44–61

Fig. 6. Conjugates of 7α-substituted 17β-acetoxystosterone with amino acids and their platinum complexes: 44–61

18-норандростана **69–72** (см. рис. 7) подавляли активацию TRPV1-рецептора в нейронах, связываясь с плазматической мембраной, изменяя структуру липидных рафтов и влияя на функционирование ионных каналов [70].

Доксорубин — один из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов антрациклинового ряда. В основе противоопухолевого действия доксорубина лежат 2 процесса: образование свободных радикалов и интеркарирование в двойную спираль ДНК. Доксорубин не обладает тканеспецифичностью, поэтому существенным ограничением его использования являются побочные эффекты, в первую

очередь кумулятивная кардиотоксичность. Чтобы увеличить специфичность доксорубина и снизить вероятность побочных эффектов, в исследованиях G.M. Anstead и соавт. были получены конъюгаты доксорубина со стероидами эстранового ряда **73–76** (рис. 8) и изучено их взаимодействие с клетками РМЖ MCF-7 [71–74].

Конъюгаты **73–75** не показали высокой активности и специфичности. Конъюгат **76** имел сродство к клеткам MCF-7, но его антипролиферативная активность была незначительной. Тем не менее результаты исследований G.M. Anstead и соавт. позволили сформулировать структурные требования, которым

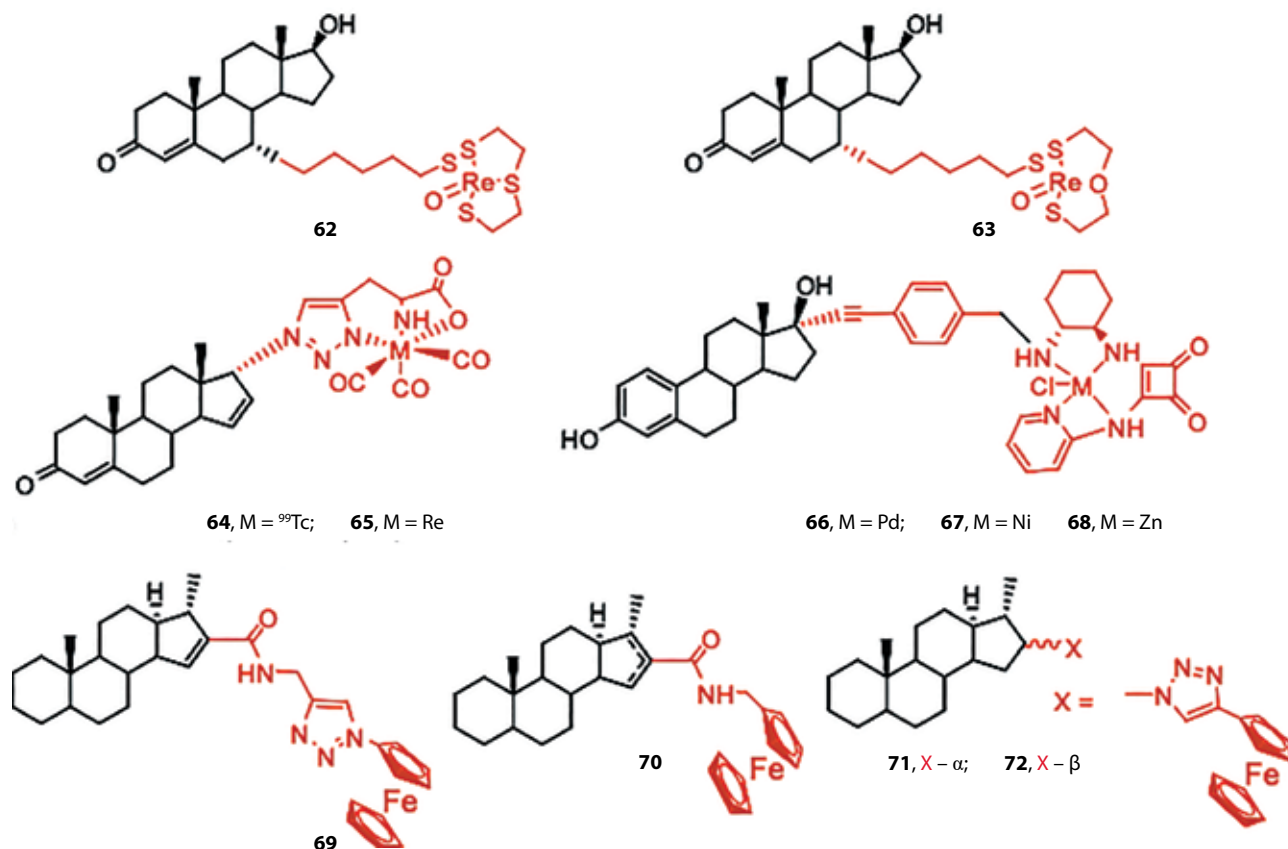


Рис. 7. Конъюгаты стероидов с металлокомплексами 62–72

Fig. 7. Conjugates of steroids with metal complexes 62–72

должен удовлетворять стероидный конъюгат доксорубина: наличие свободной гидроксильной группы в положении 3 и наличие в положении 17 группы, способной к образованию водородной связи [71–73].

В исследовании P. Saha и соавт. описан синтез новых конъюгатов доксорубина **77–80**, удовлетворяющих этим требованиям, а также проведено исследование их сродства к эстрогеновому рецептору α и антипролиферативной активности на культурах клеток HT-29 (рак толстой кишки), M21 (меланома), MCF-7 и MDA-MB-231 (РМЖ) [74]. Результаты продемонстрировали, что биологическая активность конъюгата зависит от длины линкера: конъюгаты **77–79** обладали сродством к эстрогеновому рецептору α (в концентрации <100 нМ), конъюгат **80** не взаимодействовал с рецептором (в концентрациях до 215 нМ), только конъюгат **77** подавлял пролиферацию клеток MCF-7 и HT-29, но был малоактивным на клетках M21 и MDA-MB-231. Конъюгаты **78–80**, обладающие длинным линкером, были малоактивными на всех тестируемых клетках. Авторы считают конъюгат **77** перспективным кандидатом для разработки препарата для лечения эстрогензависимых онкологических заболеваний.

В исследовании В. Саи и соавт. было получено 4 конъюгата диосгенина с метотрексатом **81–84** (рис. 9) [75]. Все конъюгаты подавляли рост клеток MDA-MB-231 и активность дигидрофолатредуктазы сильнее, чем неконъюгированный метотрексат; наибольшую активность проявлял конъюгат **81**, содержащий дисульфидную связь в линкере.

V. Srekanth и соавт. дали описание синтеза конъюгатов тамоксифена (антиэстрогена, применяемого при лечении РМЖ) с литохоловой, дезоксихоловой и холевой кислотами, а также с амидами соответствующих желчных кислот **85–90** (рис. 10) [76]. Опыты *in vitro* и *in vivo* показали, что все конъюгаты обладают большей активностью, чем неконъюгированный тамоксифен; конъюгат **90** показал наивысшую антипролиферативную активность в эстрогензависимых и эстрогеннезависимых клетках; он вызывал блокаду клеточного цикла в фазе G0 и апоптоз в клетках MCF-7. Конъюгаты, содержащие амидные группы, были более активны, чем соответствующие карбоновые кислоты. Более высокую активность конъюгатов по сравнению с тамоксифеном авторы объясняли большим числом заряженных групп и более высокой гидрофобностью конъюгатов.

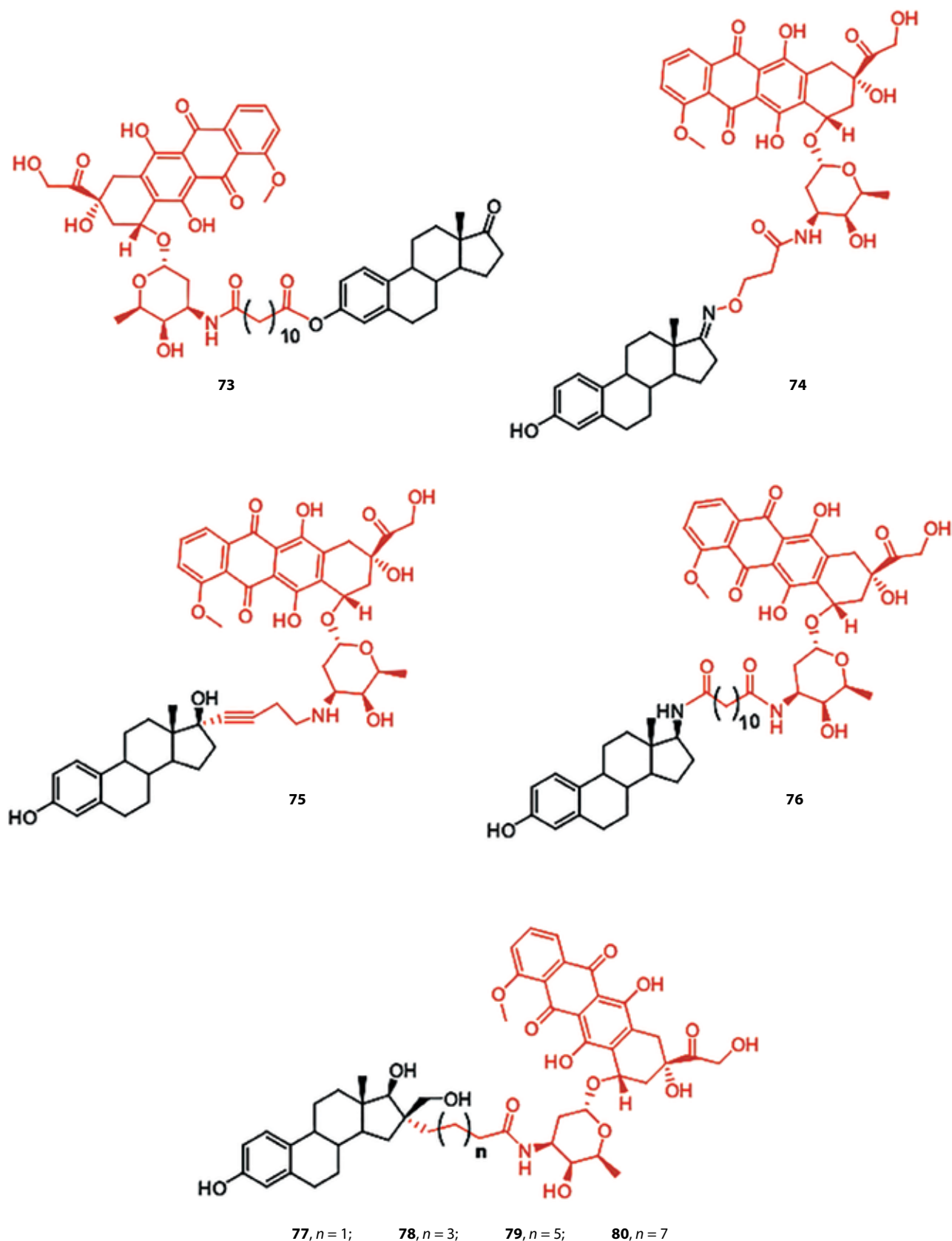


Рис. 8. Конъюгаты стероидов эстранового ряда с доксорубицином: 73–80

Fig. 8. Steroid conjugates of estrane serie with doxorubicine: 73–80

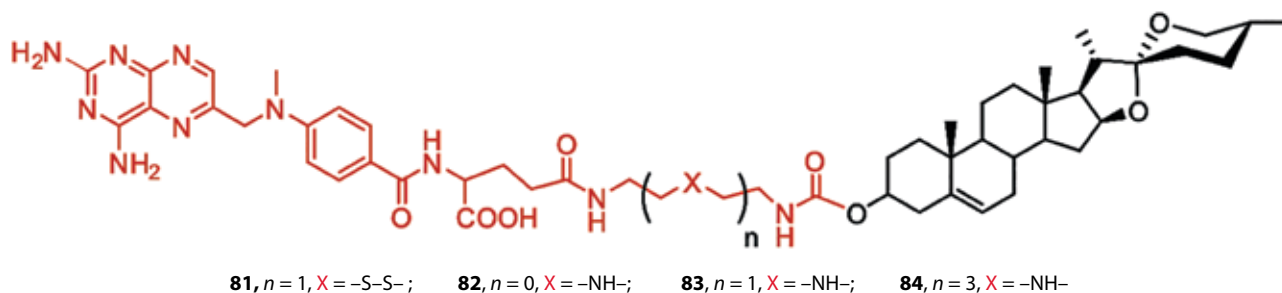


Рис. 9. Конъюгаты диосгенина с метотрексатом: 81–84

Fig. 9. Conjugates of diosgenin with methotrexate: 81–84

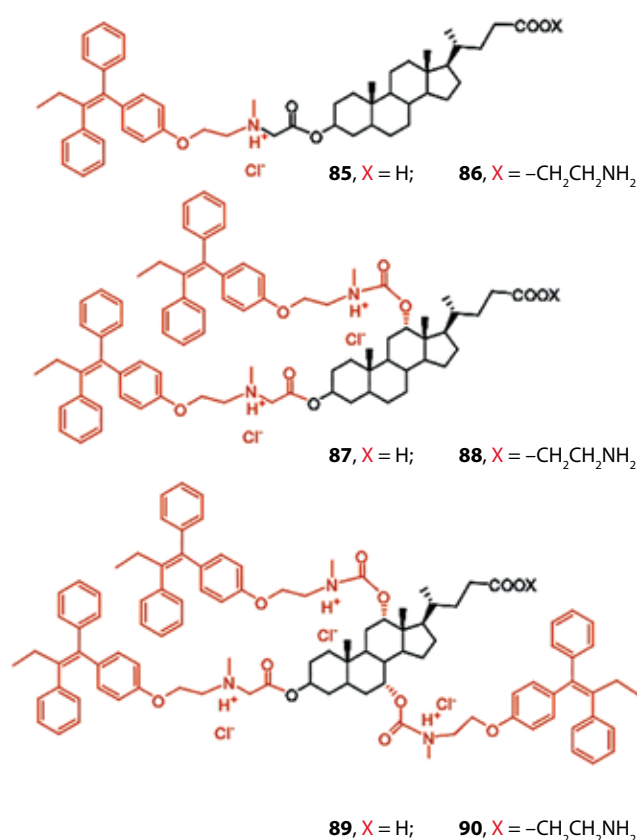


Рис. 10. Конъюгаты желчных кислот с тамоксифеном: 85–90

Fig. 10. Conjugates of bile acids with tamoxifen: 85–90

В лаборатории Е. Братоева были синтезированы конъюгаты 6-кето-16-дегидропрегненолона с известными противовоспалительными препаратами: напроксеном, ибупрофеном, кетопрофеном, индометацином и сулиндаком **91–95** (рис. 11) и показано, что все конъюгаты, кроме производного кетопрофена **93**, эффективно подавляют рост клеток астроциты линии U373 [77]. Наибольшей активностью обладал конъюгат сулиндака **95**.

В исследовании А.С. Letis и соавт. установлено, что конъюгаты желчных кислот с противомаларийным препаратом артемизинином эффективны при

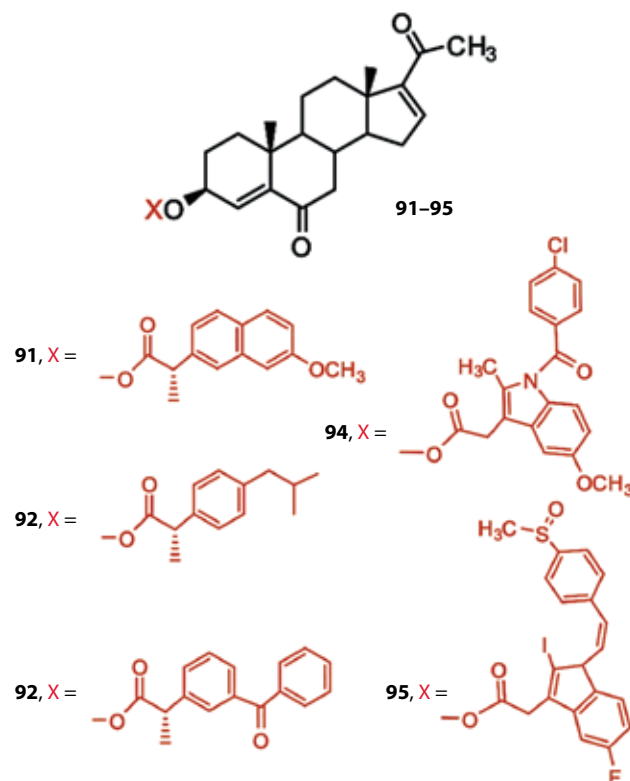


Рис. 11. Конъюгаты 6-кето-16-дегидропрегненолона с напроксеном, ибупрофеном, кетопрофеном, индометацином и сулиндаком: 91–95

Fig. 11. Conjugates of 6-keto-16-dehydropregnenolone with naproxen, ibuprofen, ketoprofen, indomethacin and sulindac: 91–95

лейкозе. Было получено 9 конъюгатов артемизинина с производными 7,12-диацетилхолата (**96–104**) (рис. 12), а также исследовано их взаимодействие с линиями клеток CCRF-CEM и CEM/ADR5000 [78].

Все конъюгаты проявляли большую токсичность в клетках CCRF-CEM. Токсичность конъюгатов была выше токсичности неконъюгированного артемизинина и доксорубина; наибольшую токсичность проявлял амидосодержащий конъюгат **101** (19 нМ в клетках CCRF-CEM и 345 нМ в клетках CEM/ADR5000). 3 α -конъюгаты проявляли большую активность по сравнению с 3 β -изомерами. Введение

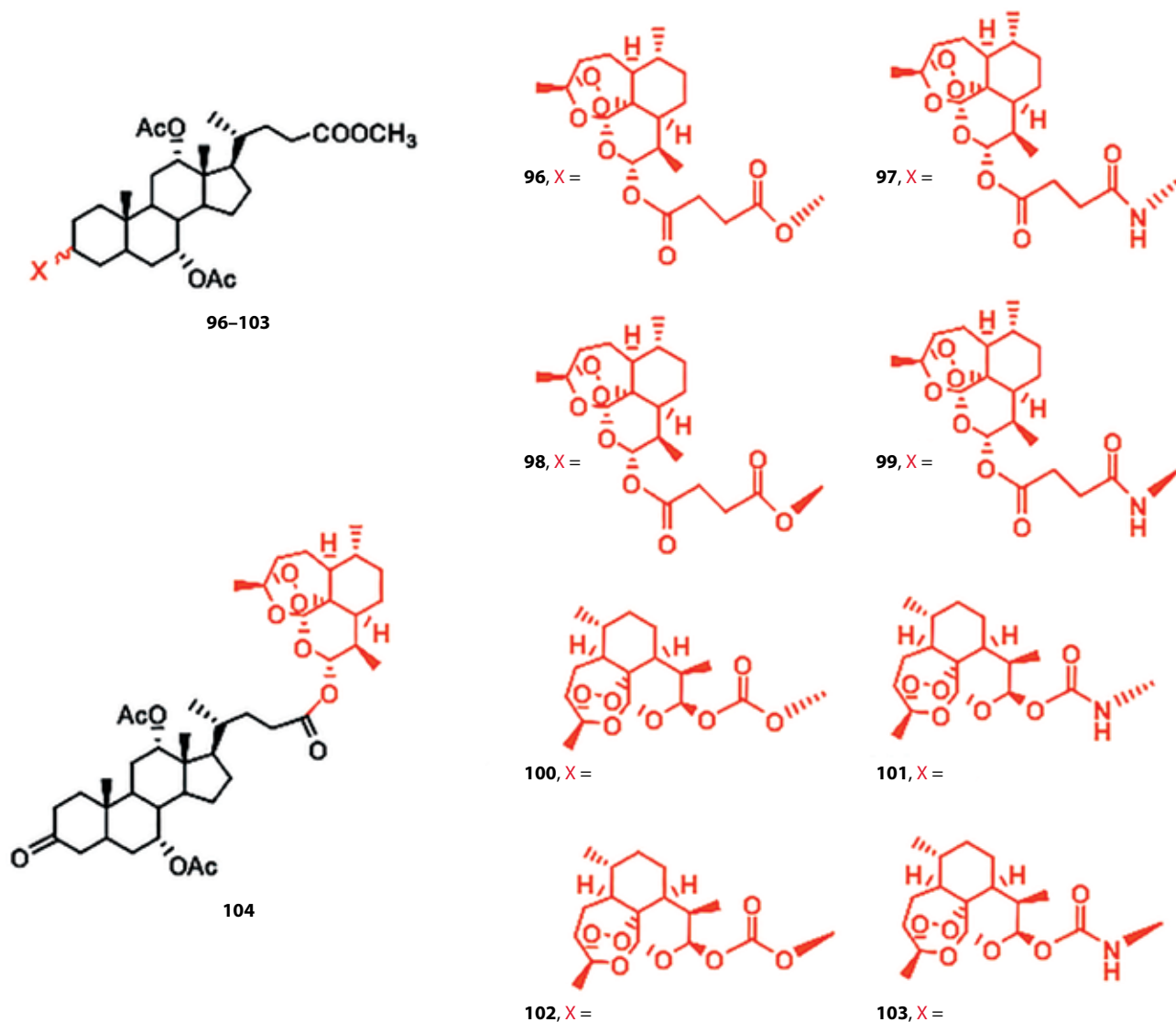


Рис. 12. Конъюгаты производных 7,12-диацетилхолата с артемизинином: 96–104

Fig. 12. Conjugates of derivatives 7,12-diacetylcholate with artemisinine: 96–104

сукцинатного спейсера увеличивало токсичность; эфир **104**, в котором остаток артемизинина связан с 24-карбоксильной группой, был на порядок менее активен, чем соответствующие 3-замещенные эфиры и амидные конъюгаты.

Стероидные димеры

С целью поиска новых ингибиторов стероид-сульфатазы STS в лаборатории D. Fournier был проведен синтез димерных конъюгатов эстренового ряда **105–114** (рис. 13) [79]. Среди синтезированных соединений только симметричные димеры эстрадиола, связанные в положении **17** (**111** и **112**), эффективно ингибировали активность STS. В исследовании A. Arenas-González и соавт. синтезированные конъюгаты эстрона **115** и **116** и эпиандростерона **117** не

влияли на рост и пролиферацию клеток A2780 (рак яичников), HBL-100, T47D (ПМЖ), HeLa (рак шейки матки), SW1573 (рак легкого) и WiDr (рак толстой кишки) [80].

Эстрогеновый и андрогеновый рецепторы функционируют в виде гомодимеров, поэтому попытки создания новых антагонистов этих рецепторов на основе стероидных димеров предпринимались неоднократно.

В лаборатории G. Bérubé были синтезированы симметричные димерные конъюгаты 17β -эстрадиола, эстрона, тестостерона, 17-ацетокситестостерона, различающиеся структурой линкера и местом его введения в стероидный фрагмент (рис. 14). В серии соединений **118–128** только 2 димера (конъюгаты **119** и **120**) показали незначительную цитотоксичность

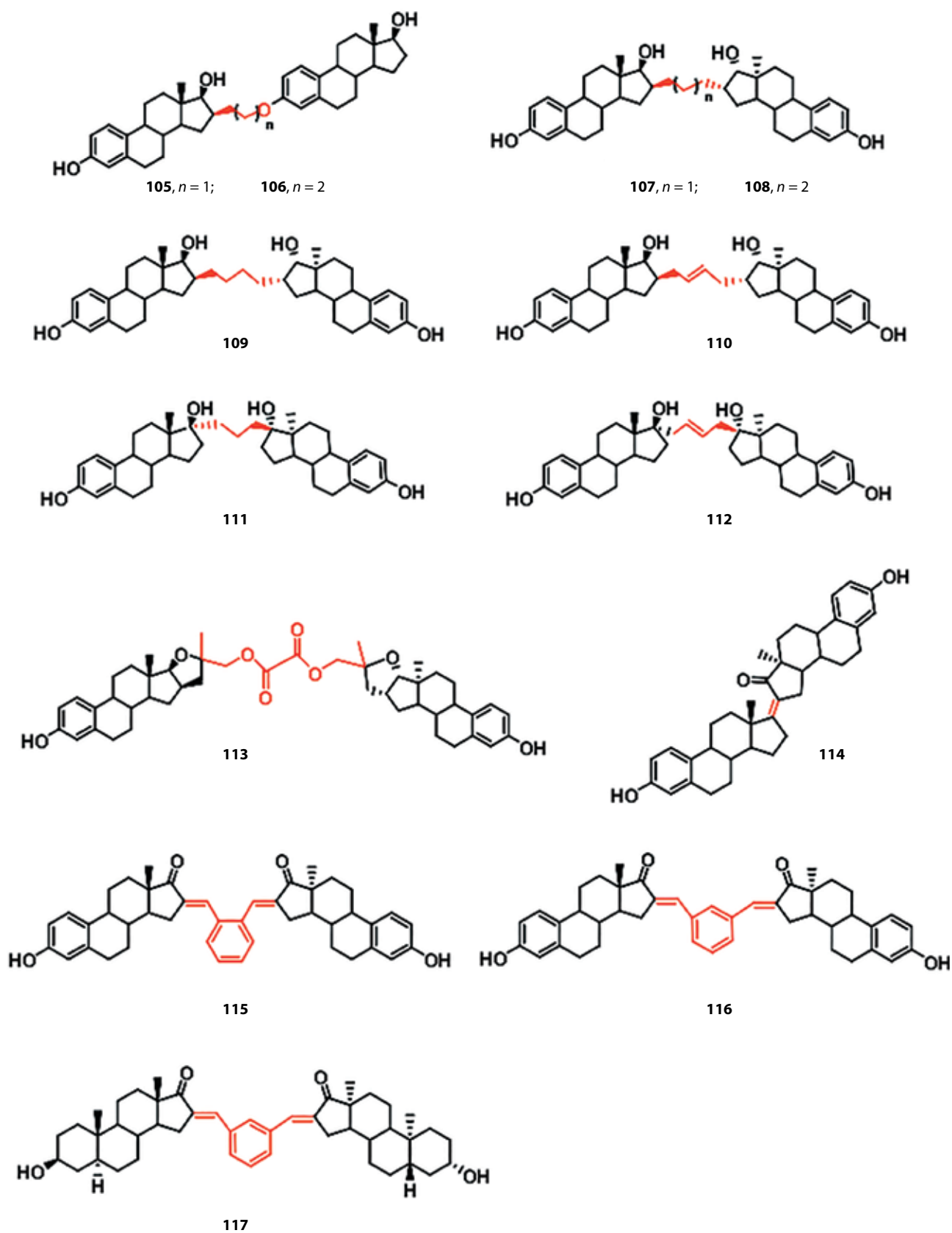


Рис. 13. Димеры стероидов эстранового ряда 105–114 и эпиандростерона 117

Fig. 13. Dimers of estrane steroids 105–114 and epiandrosterone 117

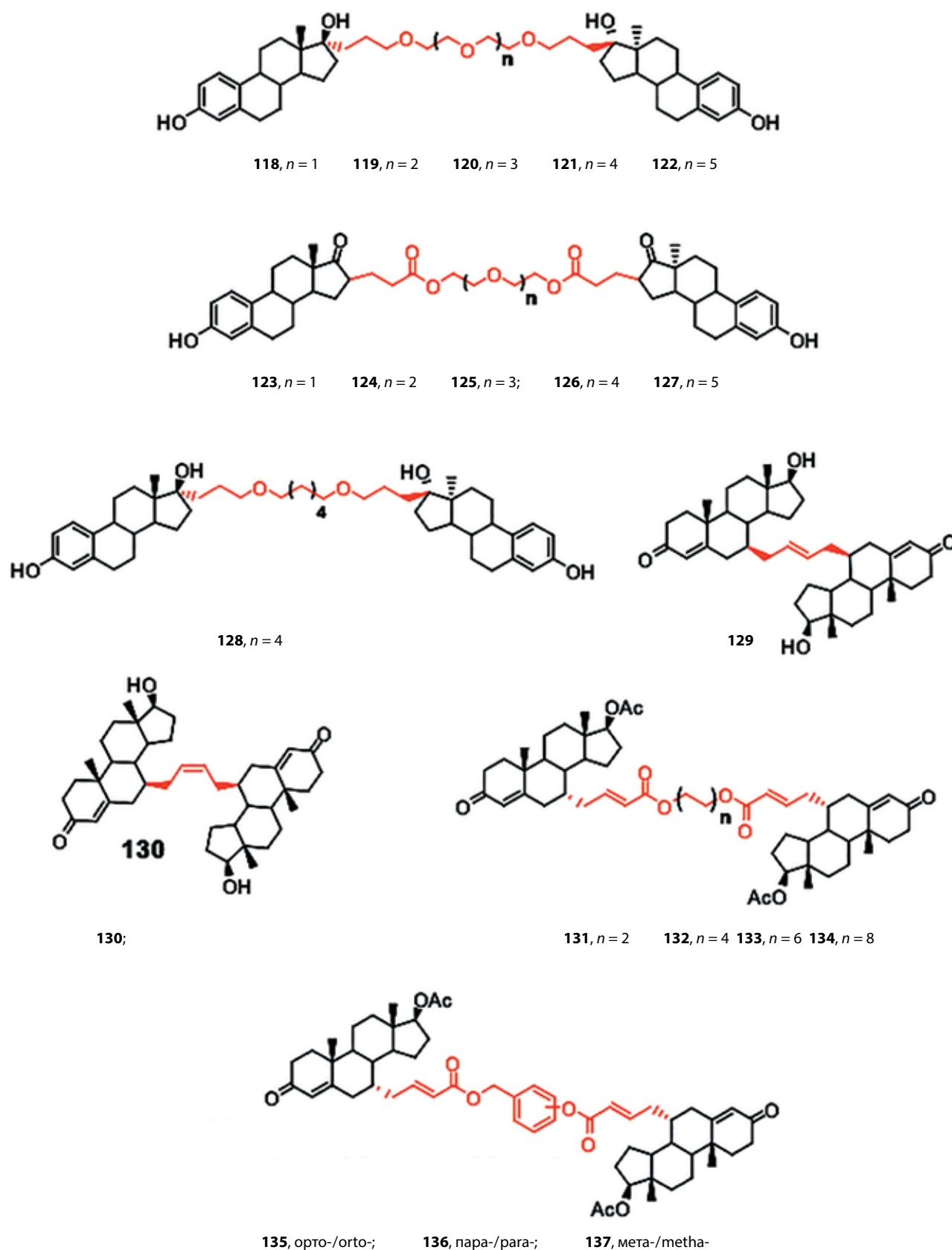


Рис. 14. Димеры эстрадиола, тестостерона и 17-ацетокситестостерона: 118–137

Fig. 14. Dimers of estradiol, testosterone and 17-acetoxitestosterone: 118–137

на клетках РМЖ MCF-7 (эстрогензависимых) и MDA-MB-231 (эстрогеннезависимых), остальные соединения были неактивны [81].

Изомерные димеры **129** и **130** исследовали как ингибиторы пролиферации андрогензависимых (LNCaP) и андрогеннезависимых (PC-3) клеток рака предстательной железы. Цис-димер **130** оказался более активным в обеих культурах, причем в клетках PC-3 эффект проявлялся сильнее; транс-димер **129** был активен только в клетках PC-3 [81]. В исследовании A.-R. Vespeg и соавт. было проведено сравнение сродства димеров **129** и **130** к цитохрому P450 CYP3A4. Оказалось, что цис-димер **130** сильнее связывается с CYP3A4, но положение транс-димера **129** в активном центре фермента ближе к положению тестостерона [82, 83].

Димеры **131–134** проявляли антипролиферативную активность в клетках карциномы предстательной железы LNCaP, DU-145 и PC-3, причем активность соединения **131** ($IC_{50} = 3,8; 1,4$ и $1,8$ мкМ для LNCaP, DU-145 и PC-3 соответственно) значительно превосходила активность известного антиандрогена ацетата ципротерона (в 12, 70 и 47 раз для LNCaP, DU-145 и PC-3 соответственно) [83]. Димеры с более длинным линкером **132**, **133** и **134** были менее активными, однако проявляли некоторую избирательность по отношению к гормонозависимым клеткам LNCaP [7]. Димеры **134** и **135** образовывали комплексы с ДНК и тРНК, обладали сродством к полиаминовым дендримерам, сывороточным белкам и β -лактоглобулину [84–87].

В лаборатории P. Drašar были синтезированы димеры хлестовой кислоты **138**, **139**, этиеновой кислоты **140**, **141** и эстрогена **142**, содержащие 2,6-бис(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-метил)пиридиновый линкер [88] (рис. 15).

Конъюгаты обладали невысокой цитотоксичностью на опухолевых клетках (всего было исследовано 10 линий), а также некоторым сродством к андрогеновому, прогестероновому, глюкокортикоидному и эстрогеновым α - и β -рецепторам, проявляя свойства агонистов. Наиболее токсичный конъюгат **138** проявлял слабую эстрогенную активность.

В исследовании Y.-M. Lu и соавт. были получены 2 симметричных димерных конъюгата сперминового амида хлестовой кислоты, различающиеся структурой линкера **143** и **144** (см. рис. 15). Конъюгаты обладали аниотропной активностью, причем активность соединения **144**, содержащего «жесткий» линкер, была выше. По мнению авторов, использование подобных конъюгатов в качестве противоопухолевых агентов перспективно, однако экспериментальные данные, подтверждающие это предположение, в указанном исследовании не приведены [89].

Конъюгаты стероидов с фрагментами различных биологически активных молекул

Многочисленные исследования посвящены синтезу и изучению конъюгатов стероидов с фрагментами биологически активных молекул: углеводов, нуклеозидов, липидов, пептидов, витаминов, их синтетических производных и аналогов.

В лаборатории D. Poirier проводили поиск и изучение новых ингибиторов 17β -гидроксистероиддегидрогеназы (17β -HSD) — НАД(Ф)Н-зависимого фермента, катализирующего восстановление эстрогена в эстрадиол. В рамках этих исследований был осуществлен синтез конъюгатов **145** и **146** (рис. 16a), объединяющих в составе 1 молекулы и субстрат, и фрагмент кофактора [90, 91].

В комплексе конъюгата **145** с активным центром 17β -HSD гидроксильные группы стероида, гидроксильные группы рибозы, аминогруппа и атом азота пуринового цикла аденина связаны с аминокислотными остатками белка водородными связями (рис. 16b) [92]. Конъюгаты **145** и **146** эффективно подавляли активность 17β -HSD-1, причем активность конъюгата **146**, содержащего 17-кетогруппу, была выше по сравнению с конъюгатом **145**.

На основании результатов взаимодействия конъюгатов **145** и **146** с 17β -HSD-1 в исследовании W. Qiu была получена серия конъюгатов эстрадиола с химерными структурами, моделирующими аденозин и взаимодействующими с теми же аминокислотными остатками активного центра фермента [92].

Венгерские химики получили серию конъюгатов эстрогена с дезокси-нуклеозидами **147–156** (рис. 17) [93]. Конъюгаты показали умеренную активность в качестве ингибиторов 17β -HSD и умеренную антипролиферативную активность в клетках HeLa, MCF-7 и A2780; активность конъюгатов, содержащих защищенные нуклеозидные фрагменты, была выше. Наибольшую ингибиторную активность показал тимидиновый конъюгат **151**, самую высокую антипролиферативную активность — цитозиновый конъюгат **154**.

В исследовании B. Bodnár и соавт. синтезировали 14 конъюгатов D-секоэстрогена (содержащего 13-гидроксиметильную или 13-оксиминометильную группу) с O-ацильными производными α - и β -глюкопиранозидов, α - и β -маннопираноз, α - и β -галактопиранозидов и α - и β -рибопираноз [94].

Антипролиферативная активность конъюгатов на клетках HeLa, A2780 и MCF-7 была незначительной; наивысшую активность проявляли β -гликозидные оксимсодержащие конъюгаты **157**, **158** и **159** (рис. 18). Значения IC_{50} составляли >30 , 5,3, 10,7 мкМ в клетках HeLa; 8,9; 6,6; 9,4 мкМ в клетках A2780; 20,5; 8,8; 8,0 мкМ в клетках MCF-7 для конъюгатов **157**, **158** и **159** соответственно.

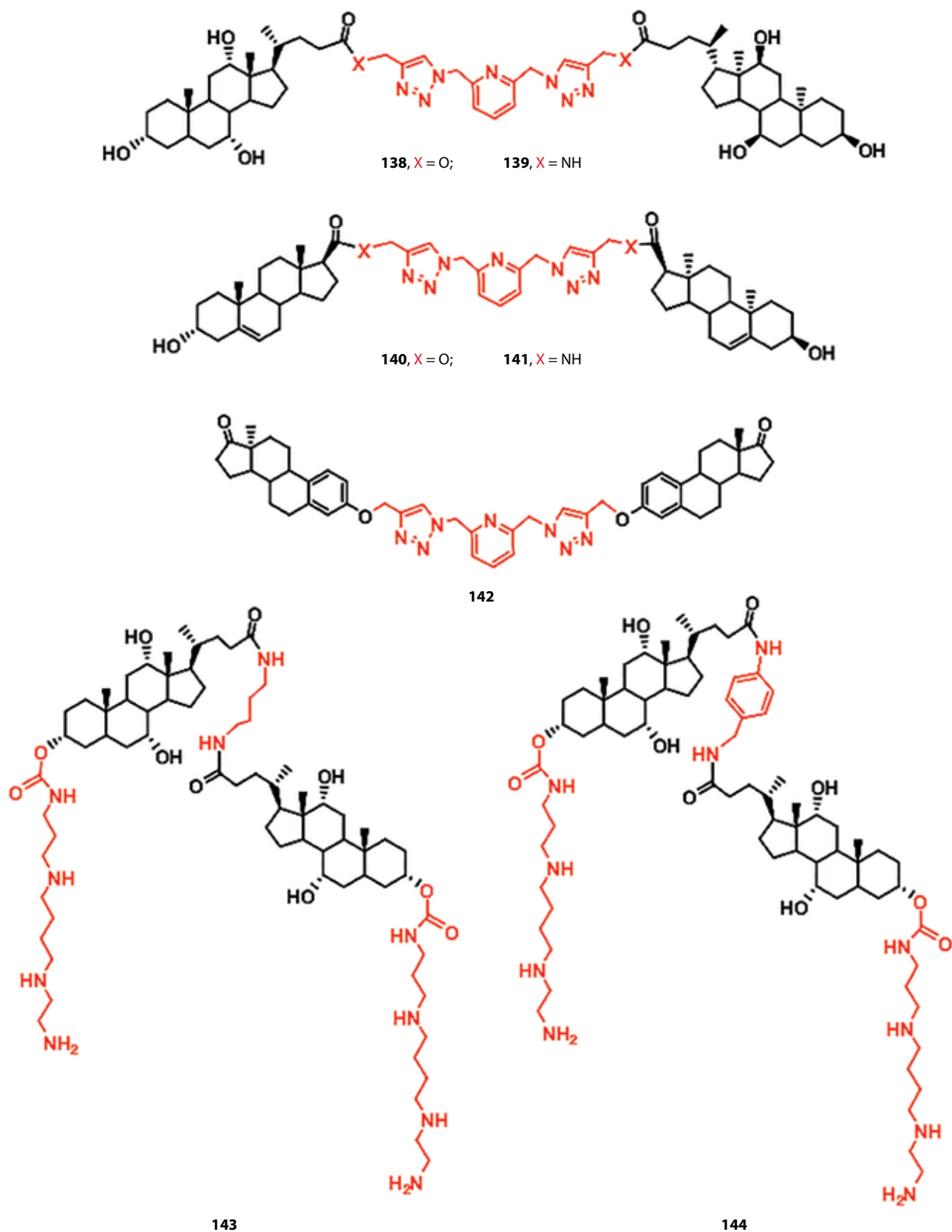


Рис. 15. Димеры холевой кислоты, этиеновой кислоты и эстрона: 140–144

Fig. 15. Dimers of cholic acid, ethienic acid and estrone: 140–144

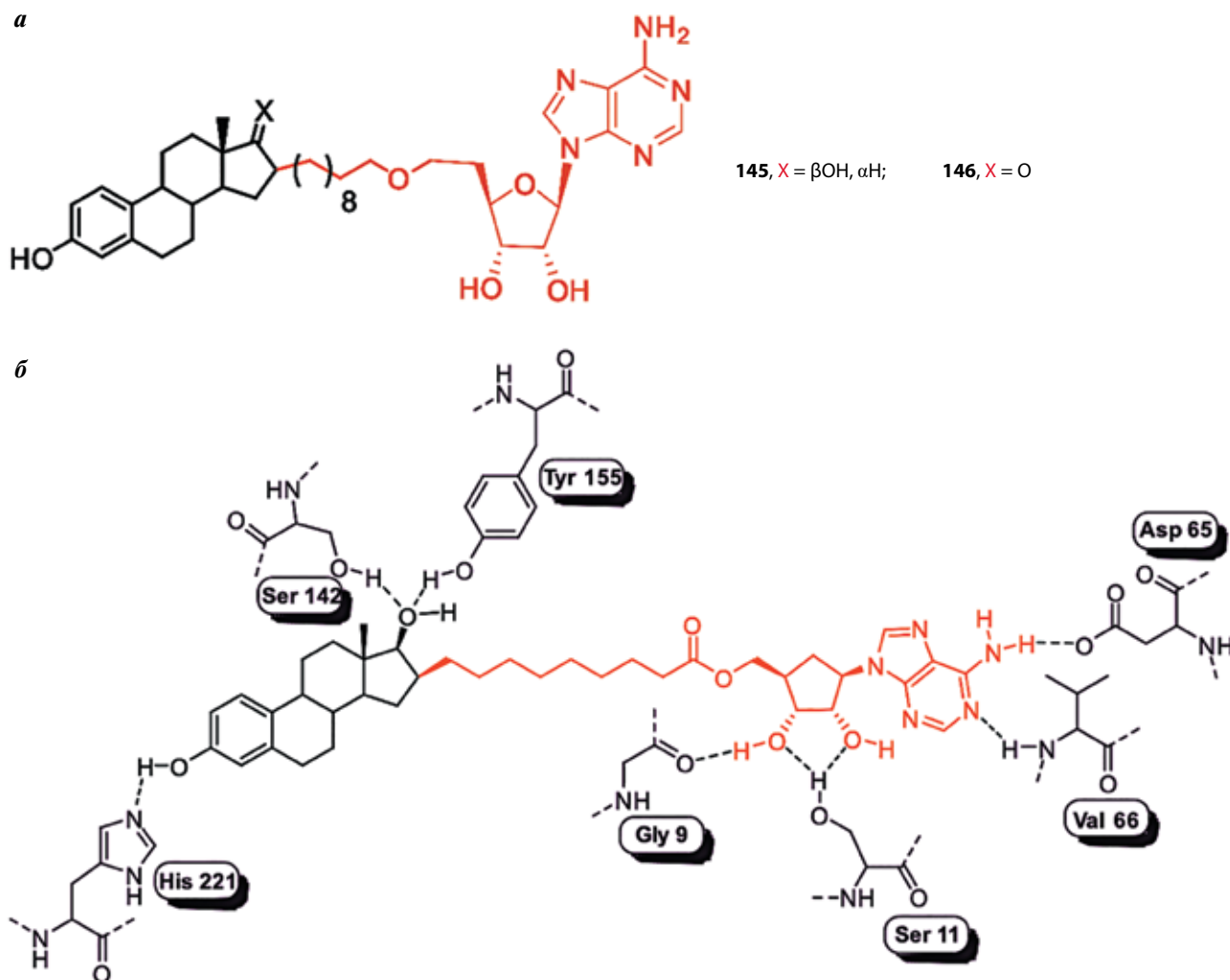


Рис. 16. Синтез конъюгатов: а — конъюгаты **145** и **146**, ингибирующие активность 17β -гидроксистероиддегидрогеназы; б — расположение соединения **145** в активном центре 17β -HSD

Fig. 16. Conjugate synthesis: а — conjugates **145** and **146** inhibiting the activity of 17β -hydroxysteroid-dehydrogenase; б — is the location of compound **145** in the active center 17β -HSD

В исследовании M.L. Navacchia и соавт. при помощи клик-реакции была синтезирована библиотека триазолсодержащих конъюгатов желчных кислот (хенодезоксихолевой, урсодезоксихолевой, нор-хенодезоксихолевой, нор-урсодезоксихолевой и таурохолевой) и рибо- и дезоксирибонуклеозидов [95]. Антипролиферативная активность конъюгатов была оценена на культурах клеток K562 (миелолейкоз) и HCT116 (рак толстой кишки). Из всей библиотеки только 6 конъюгатов **160–165** (рис. 19) подавляли рост раковых клеток и не были токсичными для нормальных фибробластов. Конъюгаты **160** и **161** были избирательно токсичными в клетках K562, а **162** и **163** были избирательно токсичными в клетках HCT116. Конъюгаты **164** и **165** показали антипролиферативный эффект в обеих культурах, однако активность всех 6 конъюгатов была невысокой.

В работе R. Mendoza-Sanchez и соавт. были синтезированы 4 конъюгата, содержащих остатки 7α -замещенного эстрадиола и ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) (**166–169**) (рис. 20) [96]. Конъюгаты проявляли антиэстрогенную активность и ингибировали активность гистондеацетилазы, причем в случае бензамидсодержащих конъюгатов **167** и **169** была показана избирательность ингибирования HDAC3 1-го класса по сравнению с HDAC6 2-го класса.

Конъюгаты **166–169** проявляли цитотоксичность на эстроген-рецепторзависимых клетках MCF-7 и эстроген-рецепторнезависимых клетках MDA-MB-231 при концентрациях 0,1–1 мкМ.

В исследовании M. Jurásek и соавт. были синтезированы 5 стероидных конъюгатов **170–174** (рис. 21), содержащих остаток сесквитерпенового лактона трилоболида — эффективного ингибитора Ca^{2+} -АТФазы [97].

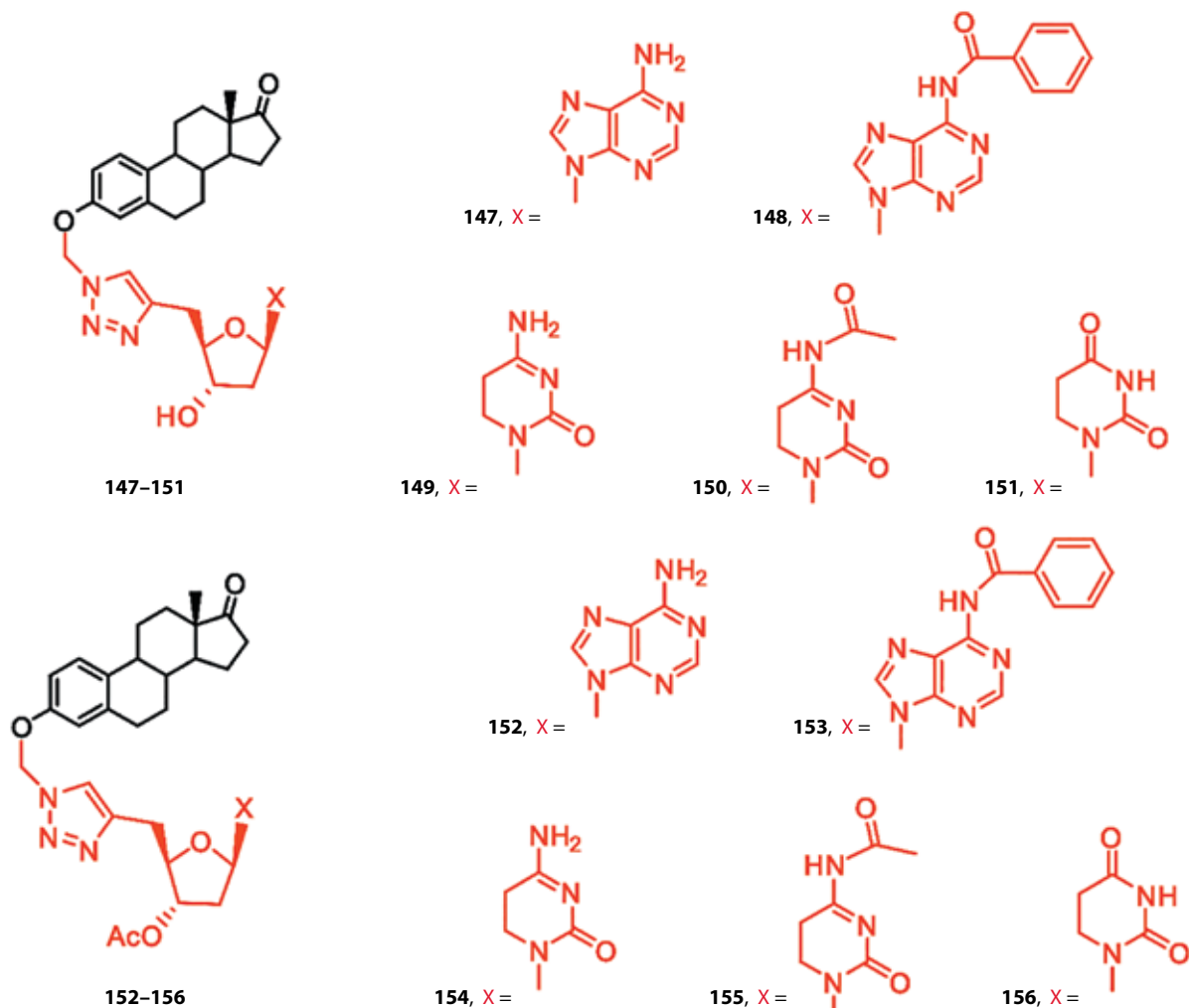


Рис. 17. Конъюгаты эстрона с дезоксинуклеозидами: 147–156

Fig. 17. Conjugates of estrone with deoxynucleosides: 147–156

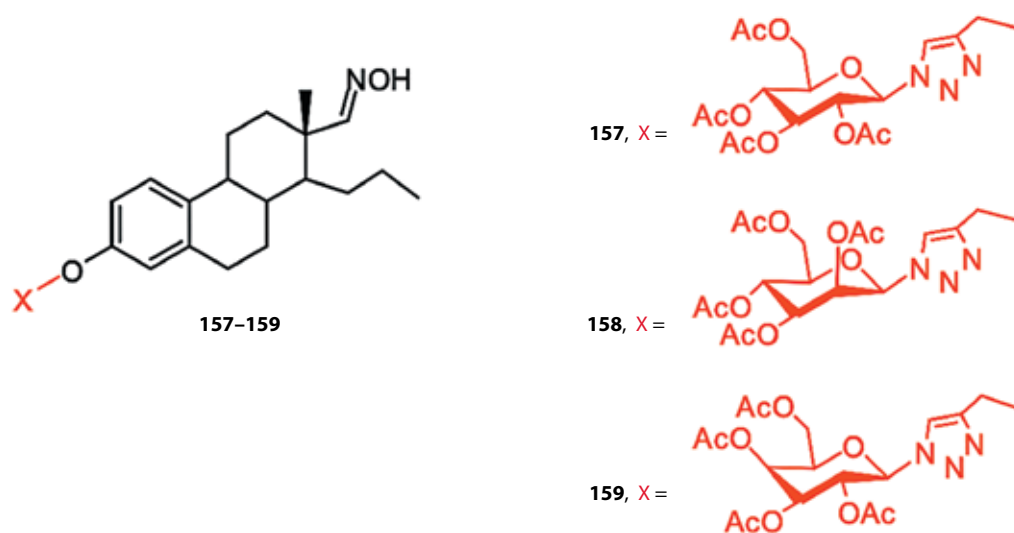


Рис. 18. Конъюгаты D-секоэстрона с производными сахаров: 157–159

Fig. 18. Conjugates of D-secoestrone with derivatives of carbohydrate: 157–159

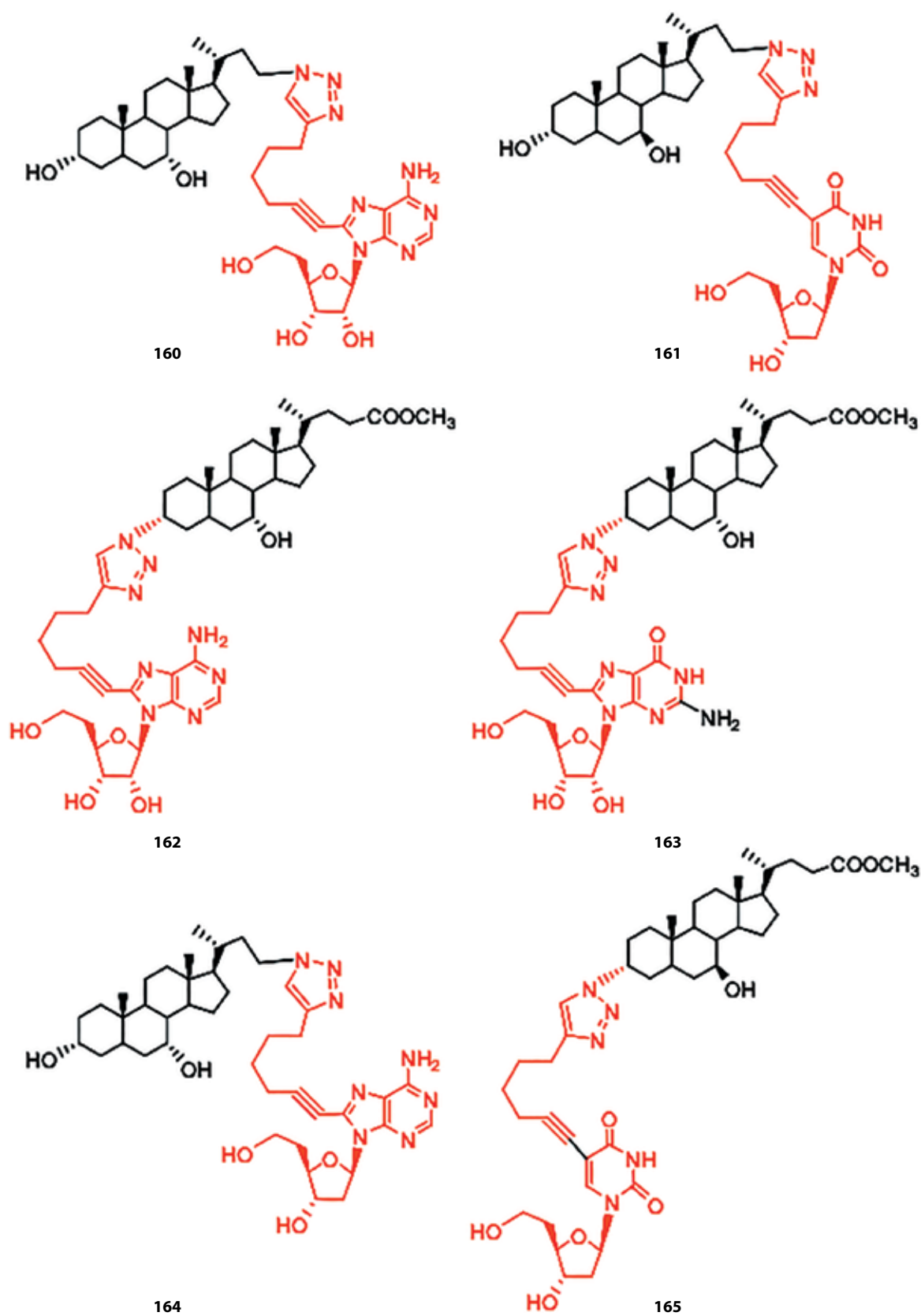


Рис. 19. Конъюгаты желчных кислот с нуклеозидами: 160–165

Fig. 19. Conjugates of bile acids with nucleosides: 160–165

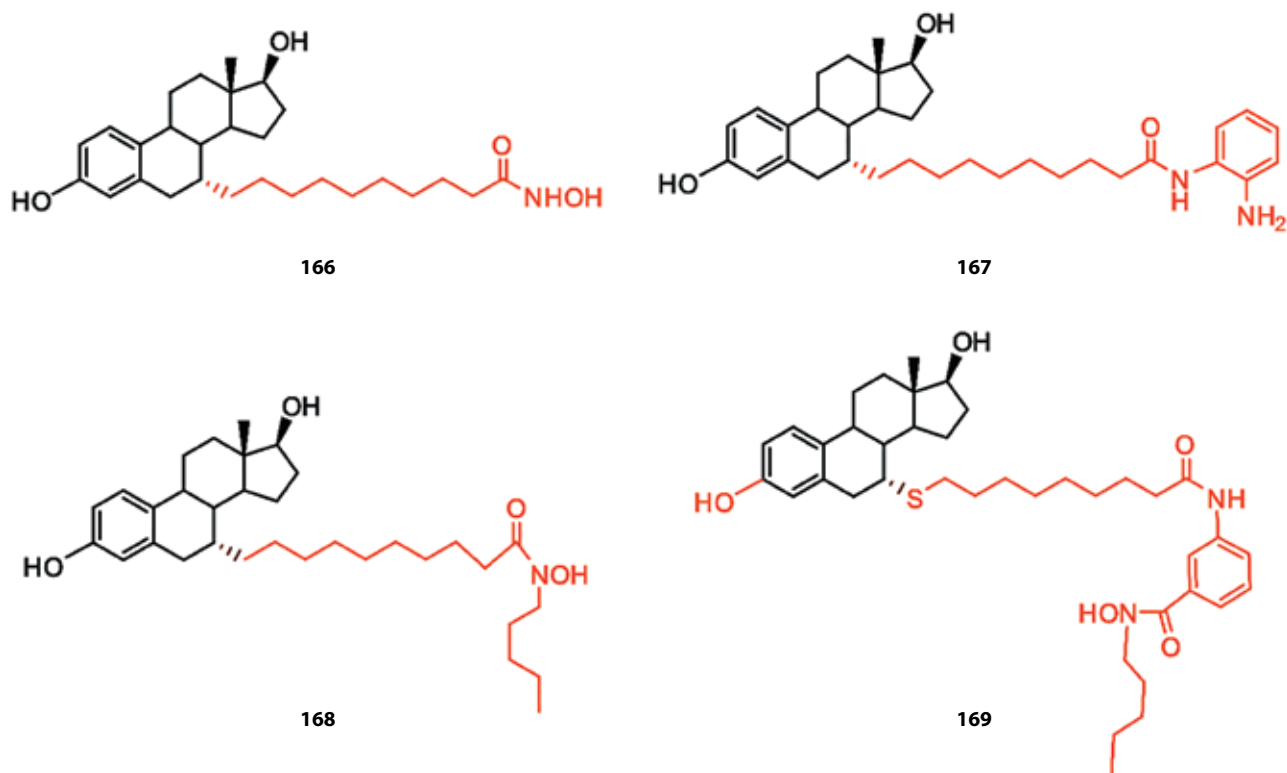


Рис. 20. Конъюгаты 7α-замещенного эстрадиола с ингибиторами гистондеацетилазы: 166–169

Fig. 20. Conjugates of 7α-substituted estradiol with histone deacetylase inhibitors: 166–169

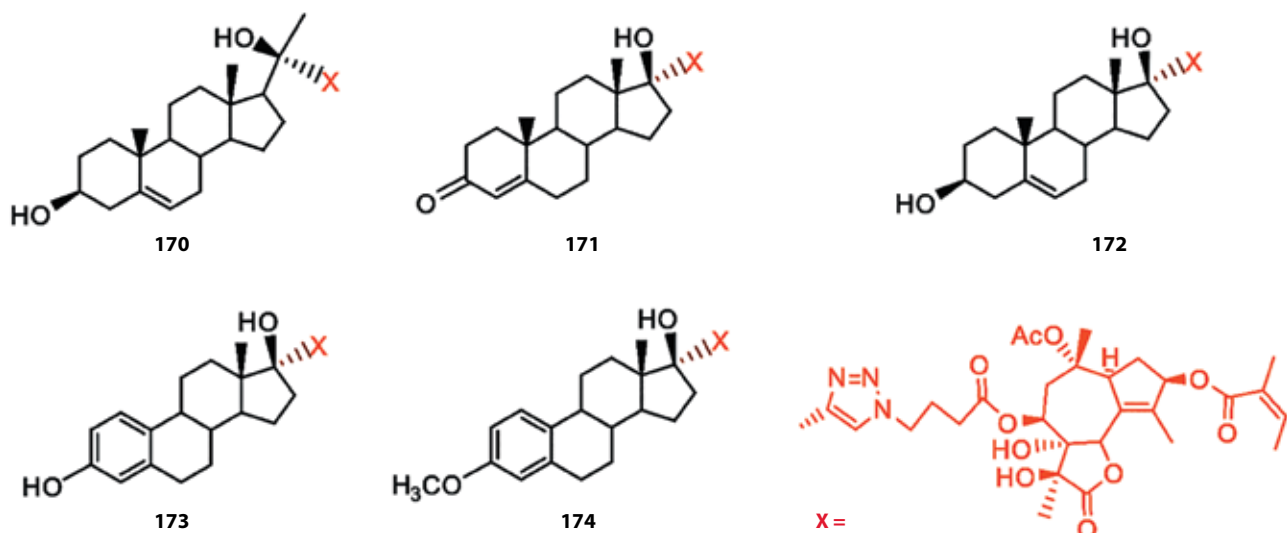


Рис. 21. Конъюгаты прегненовых, андростеновых и эстреновых производных с трилоболом: 170–174

Fig. 21. Conjugates of pregnene, androstene and estrane derivatives with trilobolide: 170–174

Исследование антипролиферативной активности конъюгатов проводилось на панели 15 культур опухолевых клеток. Активность всех конъюгатов была на порядок ниже по сравнению с трилоболом; наибольшую активность проявляли конъюгаты 170 и 173, конъюгат 174 проявлял свойства агониста эстрогено-

вого рецептора. Коинкубация клеток с конъюгатами вызывала подавление синтеза РНК.

В исследовании М.А. Муса и соавт. были синтезированы 4 эстрогеновых конъюгата с кумаринами 175–178 (рис. 22) и проведено изучение их активности на панели клеток РМЖ (BT-549, HS 578T, MCF 7,

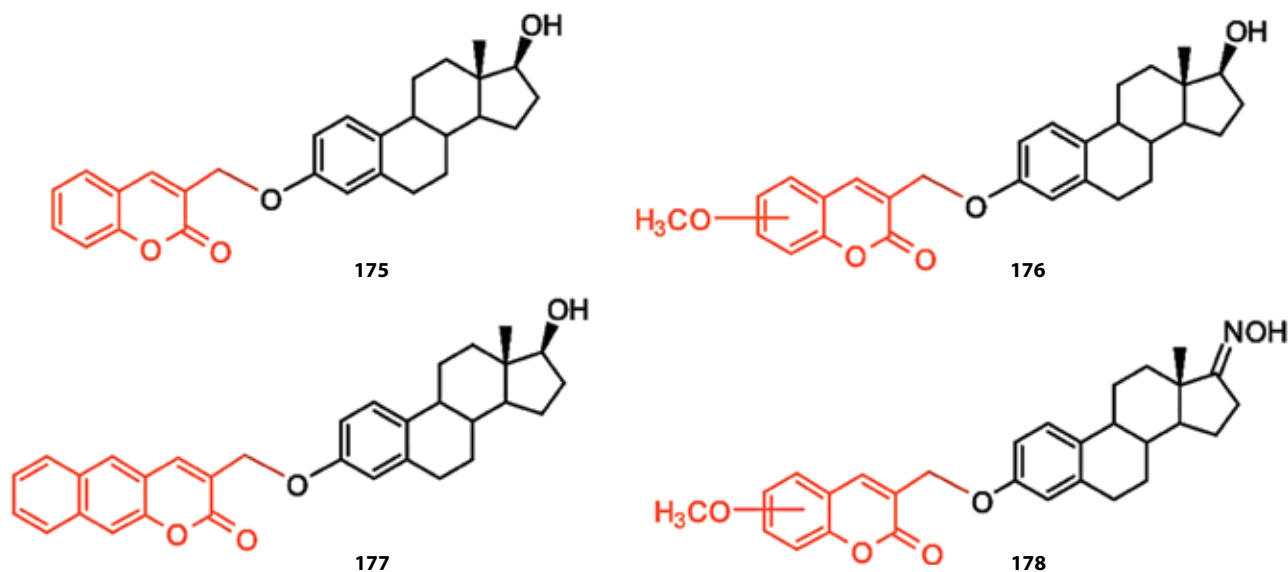


Рис. 22. Конъюгаты 3-О-замещенных производных эстренового ряда с кумаринами: 175–178

Fig. 22. Conjugates of 3-O-substituted derivatives of the estrane series with coumarins: 175–178

MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-435 и NCI/ADR-RES [98]. Конъюгат **176** показал антипролиферативную активность на культуре клеток MCF-7, сравнимую с активностью 4-гидрокситамоксифена. По мнению авторов, конъюгаты **176** и **178** могут рассматриваться в качестве соединений-лидеров для разработки ЛП для лечения РМЖ.

В исследовании Е. В. Нуриевой и соавт. были синтезированы конъюгаты 2-этоксистеродиола с адамантаном (рис. 23), соединенным линкером с фенольной гидроксигруппой [99]. Соединения **179–181** продемонстрировали умеренную цитотоксичность и слабое воздействие на сеть микротрубочек на культуре клеток рака легкого человека A549, сходное с эффектом кластеризации тубулокластина и его производных. Конъюгаты **182–187** проявляли слабую активность.

В работе J. L. Song и соавт. была получена библиотека из 25 конъюгатов прегненолона с арилсодержащими цианоакрилоильными производными — потенциальными ингибиторами фактора NF-κB. Конъюгаты **188–192** (рис. 24) подавляли TNFα-зависимую активацию NF-κB; при этом конъюгат **192** эффективно ингибировал активность NF-κB ($IC_{50} = 2,5$ мкМ) и рост клеток MCF-7, A549, H157 и HL-60 ($IC_{50} = 6,5–36,2$ мкМ). Наличие электронакцепторного заместителя в ароматическом кольце существенно для биологической активности конъюгатов [100].

В работе S. Ке был проведен синтез конъюгатов дегидроэпиандростерона с производными изатина **193–187** (рис. 25). Конъюгаты проявляли антипролиферативную активность на культуре клеток гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2, Huh-7, BEL-7402/5-FU), а также меланомы A875. Наибольшую

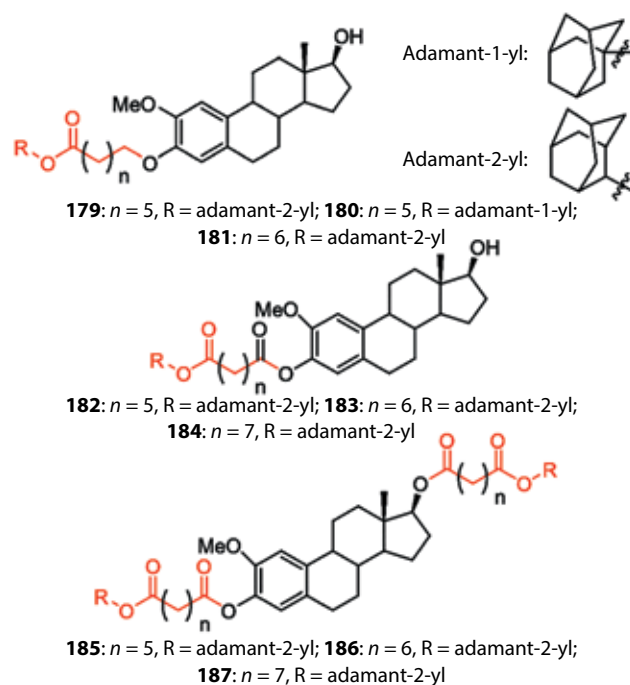


Рис. 23. Конъюгаты 2-метоксистеродиола с адамантаном: 179–187

Fig. 23. Conjugates of 2-methoxyestradiol with adamantane: 179–187

активность проявлял бромсодержащий конъюгат **196** (в клетках BEL-7402/5-FU, устойчивых к 5-фторурацилу, значение IC_{50} составляло ~6 мкМ) [101].

В исследовании G. Sudhakar и соавт. были получены гибриды эстрадиола, содержащие фрагменты так называемых катионных липидов — четвертичных аммониевых солей, содержащих углеводородные цепи различной длины **198–202** (рис. 26) [102]. Цитотоксичность конъюгатов **198–202** оценивали

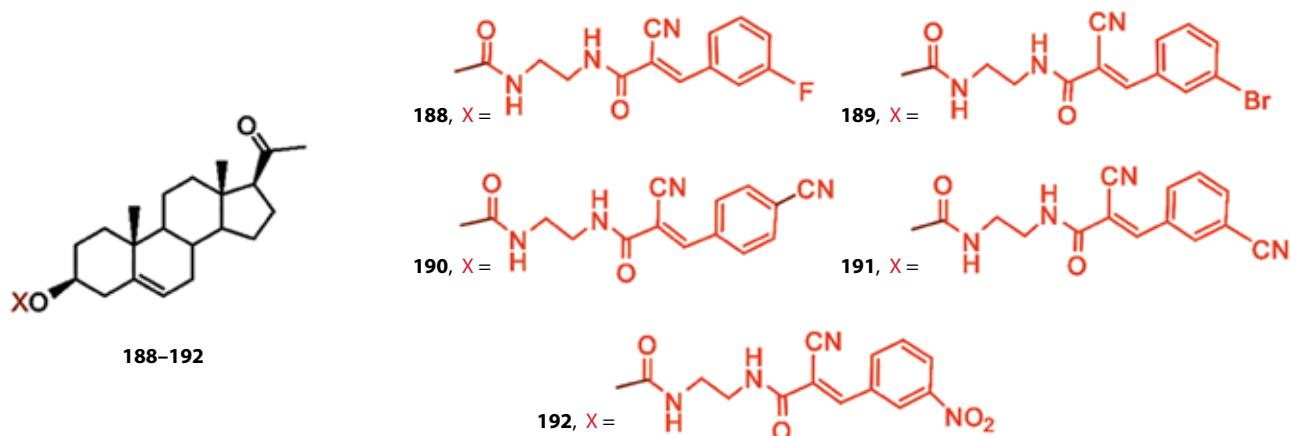


Рис. 24. Конъюгаты прегненолона с арилсодержащими цианоакрилоильными производными: 188–192

Fig. 24. Pregnenolone conjugates with aryl-containing cyanoacryloyl derivatives: 188–192

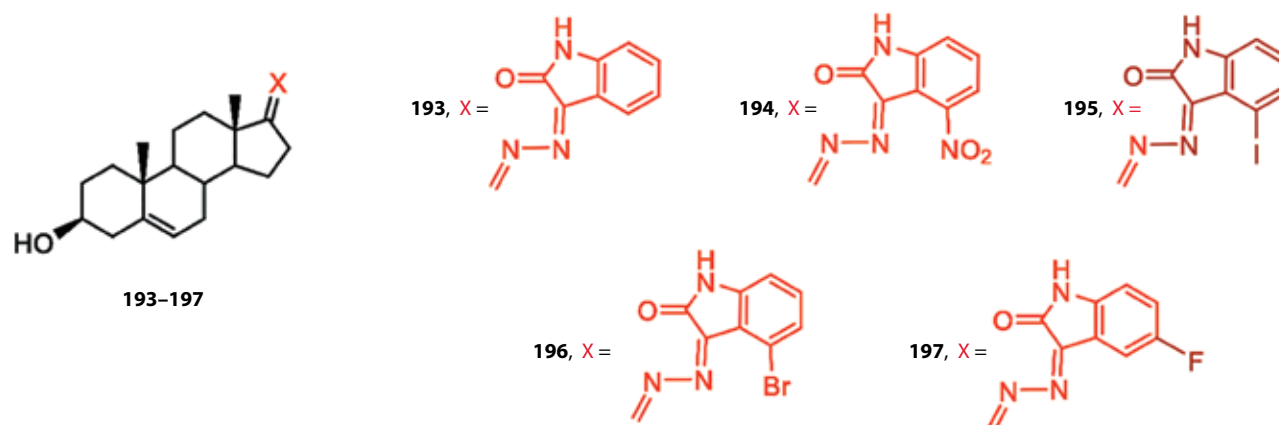


Рис. 25. Конъюгаты дегидроэпиандростерона с производными изатина: 193–197

Fig. 25. Conjugates of dehydroepiandrosterone with isatin derivatives: 193–197

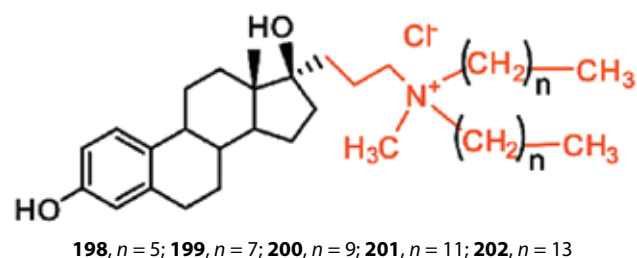


Рис. 26. Конъюгаты 17 α -замещенного эстрадиола с катионными липидами: 198–202

Fig. 26. Conjugates of 17 α -substituted estradiol with cationic lipids: 198–202

на культуре раковых клеток различного происхождения. Конъюгат **200**, содержащий децильный остаток, проявлял наибольшую токсичность в клетках MCF-7, MDA-MB-231, B16F10, MIAPaCa₂, CHO и NIH 373 и не был токсичен в незлокачественных клетках, цитотоксичность не зависела от активности эстрогенового рецептора. Конъюгат **200** вызывал увеличение

количества злокачественных клеток в фазе G0, индуцировал апоптоз и ингибировал рост меланомы *in vivo*, что свидетельствует о перспективе дальнейших исследований стероид-липидных конъюгатов как прототипов противоопухолевых ЛП.

В лабораториях С.М. Crews и К.М. Sakamoto, разработавших технологию PROTAC (Proteolysis TArgeting Chimeric molecules), был получен конъюгат дигидротестостерона **203**, содержащий пептидный фрагмент ALAPYIP, стимулирующий убиквитинирование и последующую деградацию белка-мишени (degron) и октааргининовую последовательность, облегчающую связывание конъюгата с клеткой (рис. 27a). Конъюгат **203** в концентрации 25 мкМ эффективно способствовал деградации андрогенового рецептора, стабильно экспрессируемого в клетках HEK293, без ущерба жизнеспособности клеток [103–105].

Впоследствии той же группой ученых были получены конъюгаты **204** и **205**, содержащие лиганд стероидного рецептора (17 β -О-ацилированный

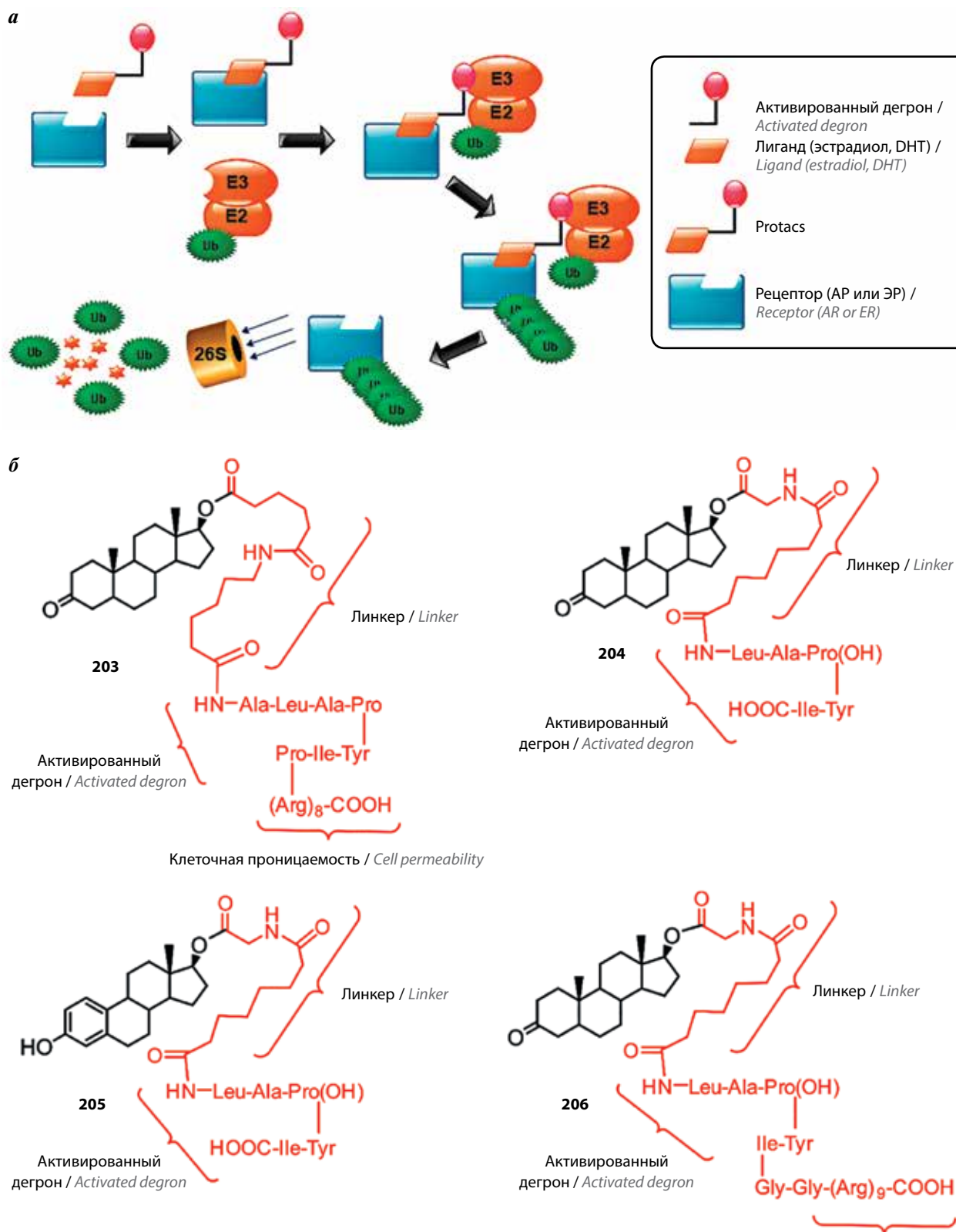


Рис. 27. Схема, иллюстрирующая направленный протеолиз с использованием технологии PROTAC (Ub – убиквитин, E1, E2, E3 – убиквитинлигазы) (а) и конъюгаты дегидротестостерона и эстрадиола, содержащего PROTAC-пептиды (б): 203–206

Fig. 27. Scheme illustrating directed proteolysis using PROTAC technology (Ub – ubiquitin, E1, E2, E3 – ubiquitin ligase) (a) and conjugates of dehydrotestosterone and estradiol containing PROTAC peptides (б): 203–206

дигидротестостерон или эстрадиол), пептид, обеспечивающий связывание с убиквитинлигазным комплексом (degron), и соединительный линкер [106] (рис. 27б). Коинкубация с конъюгатами культур клеток LNCaP и MCF-7 стимулировала протеосомную деградацию рецептора. В андрогензависимых клетках рака предстательной железы (LNCaP) и эстрогензависимых клетках РМЖ (MCF-7 и TD47D-7) конъюгаты **204** и **205** подавляли пролиферацию, индуцировали остановку клеточного цикла в фазе G1, снижали экспрессию циклина D1, а в гормоннезависимых клетках (PC-3 и SKBr3) не вызывали подобных изменений.

Японские специалисты разработали подход к специфической деградации рецепторов, основанный на использовании конъюгатов лиганда этого рецептора с пептидом или пептидомиметиком IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein), обеспечивающим специфическую деградацию белка за счет убиквитинирования и протеосомной деградации (рис. 28а). Этот подход получил название SNIPERs (Specific and Nongenetic IAPs-dependent Protein ERasers). В исследовании Y. Itoh и соавт. описаны конъюгаты эстрадиола **207** и дигидротестостерона **209** с пептидомиметиком бестатином, лигандом клеточного ингибитора апоптоза-1 (сIAPs1) (рис. 28б) [107].

В клетках MCF-7, экспрессирующих эстрогеновый рецептор α и андрогеновый рецептор, конъюгаты **207** и **209** значительно снижали уровень рецепторов. Неконъюгированный бестатин, а также конъюгат **208** (где фрагмент бестатина был заменен на остаток фенилмасляной кислоты) не проявляли активности, из чего авторы заключили, что конъюгаты SNIPERs могут применяться в качестве инструментов для биологических исследований, а также как противоопухолевые агенты, ингибирующие функции ядерных рецепторов посредством их деградации.

В лаборатории К. Kirshenbaum была получена серия конъюгатов тестостерона с линейными и циклическими пептоидами — полиамидами с алкилированным атомом азота, представляющими собой аналоги пептидов, устойчивые к действию протеолитических ферментов **210–220** [108–110] (рис. 29).

Линейные конъюгаты **213**, **214** и **215** вытесняли тестостерон из комплекса с андрогеновым рецептором, а линейные конъюгаты **210–212**, **216**, **217** и циклический конъюгат **220** не вытесняли, что доказывает важность структуры пептоидного фрагмента конъюгата для взаимодействия с рецептором. Конъюгаты **215** и **220** подавляли рост андрогензависимых клеток LNCaP-abl, но не влияли на рост и пролиферацию андрогеннезависимых клеток PC-3 и HEK293. Линейный конъюгат **215** блокировал активацию андрогенового рецептора, конкурируя

за образование комплекса с ДНК и препятствуя его связыванию с коактиваторами.

Циклический конъюгат **220** не связывался с андрогеновым рецептором *in vitro*, но влиял на его проникновение в ядро и на клеточный цикл. Конъюгат **215** подавлял экспрессию андрогенового рецептора, ингибировал рост ксенографтов энзалутамидоустойчивых клеток LNCaP-abl у иммунодефицитных мышей. Линейные и циклические конъюгаты по-разному влияли на экспрессию генов в LNCaP-abl клетках, что свидетельствует о воздействии циклических и линейных конъюгатов на различные регуляторные процессы в клетке.

Стероидные конъюгаты с азотсодержащими макроциклами (рис. 30) привлекают внимание как перспективные специфичные агенты для фотодинамической терапии гормончувствительных опухолей. В исследовании R.N. Hanson и соавт. был получен конъюгат эстрадиола с тетрафенилпорфином **221** и изучено его взаимодействие с клетками РМЖ [111, 112]. Конъюгат **221** эффективно захватывался эстрогензависимыми клетками MCF-7 и слабо — эстрогеннезависимыми HS578t.

В исследовании N. El-Akra описаны конъюгаты эстрадиола с феофорбидом, различающиеся длиной линкера, — **222** и **223**. Конъюгат **223** (с длинным линкером) обладал высокой фотоиндуцированной токсичностью в эстрогензависимых клетках MCF-7 и слабой — в гормоннезависимых SKBR3; активность конъюгата **222** (с коротким линкером) в клетках MCF-7 была в 8 раз ниже [113]. S. Sadler и соавт. привели данные о проникновении конъюгата **223** в ядро и возможности его использования в качестве фотосенсибилизатора, однако о темновой токсичности конъюгатов информации не дано [114].

Конъюгат этинилэстрадиола с пиреофеорбидом α **224** эффективно захватывался и интернализировался клетками MCF-7, проникая в ядро [114].

В исследованиях В.А. Золотцева и соавт. были синтезированы конъюгаты пиреофеорбида α с 17-замещенными производными дигидротестостерона (**225**), тестостерона (**226**, **227**) и эпитестостерона (**228**, **229**), содержащие амидные линкеры с 2 и 5 метиленовыми звеньями, и изучено их взаимодействие с клетками рака предстательной железы LNCaP и PC-3. Конъюгаты **225** и **226** показали высокую темновую и фотоиндуцированную цитотоксичность [115]. Захват, интернализация и антипролиферативная активность конъюгатов **225–229** в клетках LNCaP и PC-3 зависели от структуры соединения и не зависели от активности андрогенового рецептора. Наиболее эффективным оказался конъюгат эпитестостерона с коротким линкером **228** [116].

В исследовании М.О. Таратыновой и соавт. были синтезированы комплексные конъюгаты **230** и **231**,

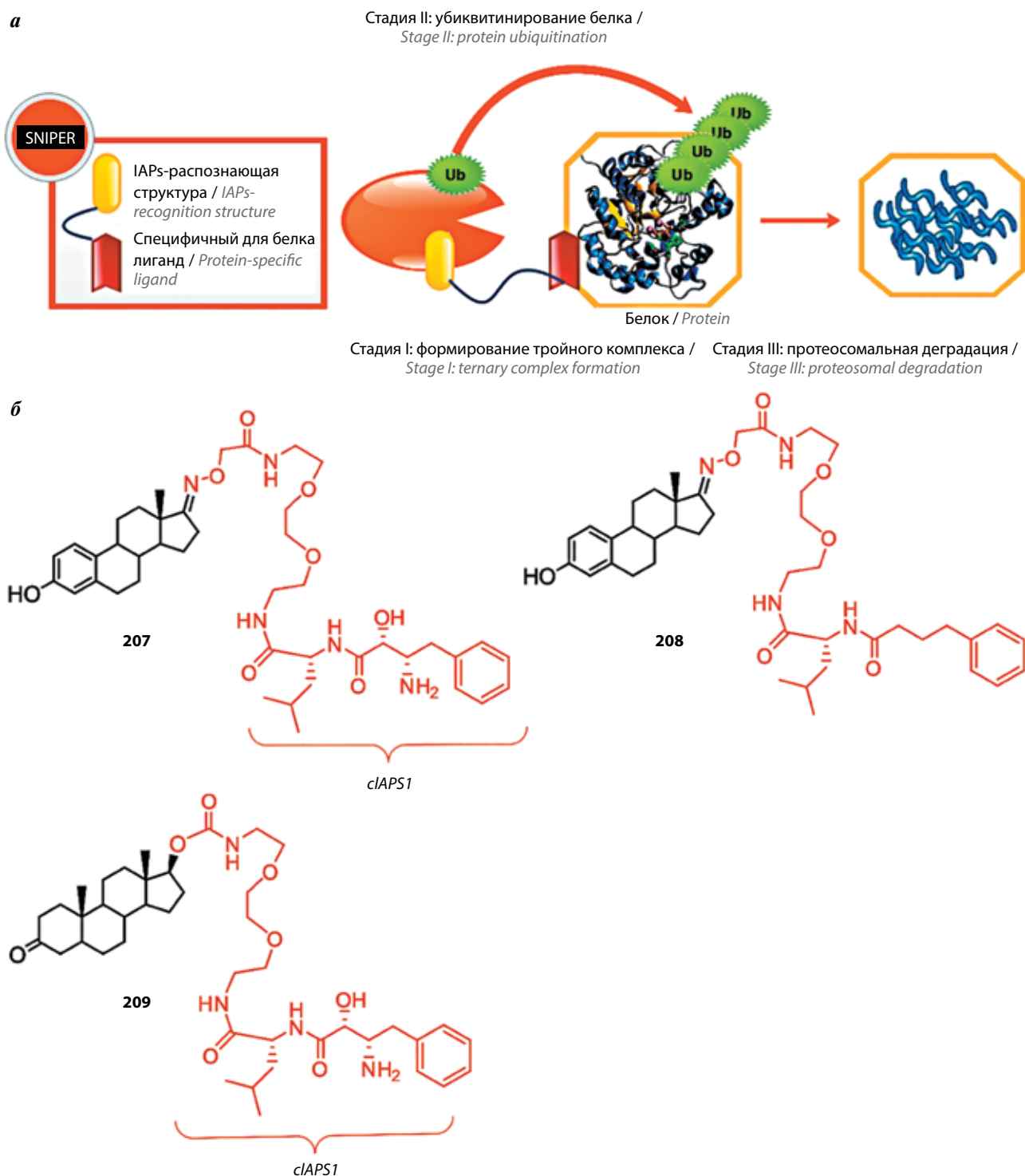


Рис. 28. Схема, иллюстрирующая направленный протеолиз с использованием технологии SNIPER (a) и конъюгаты дигидротестостерона и эстрадиола с ингибитором IAP 207 и 209, и его неактивным аналогом 208 (б)

Fig. 28. Diagram illustrating directional proteolysis using SNIPER technology (a) and conjugates of dihydrotestosterone and estradiol with an IAP inhibitor 207 and 209, and its inactive analogue 208 (б)

легко образующие смешанные мицеллы с фосфатидилхолином и плуроником F68. Эти смешанные мицеллы эффективно интернализировались клетками гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и сла-

бо — клетками рака предстательной железы LNCaP, причем интернализация зависела от структуры конъюгата, но не зависела от способа солюбилизации [117].

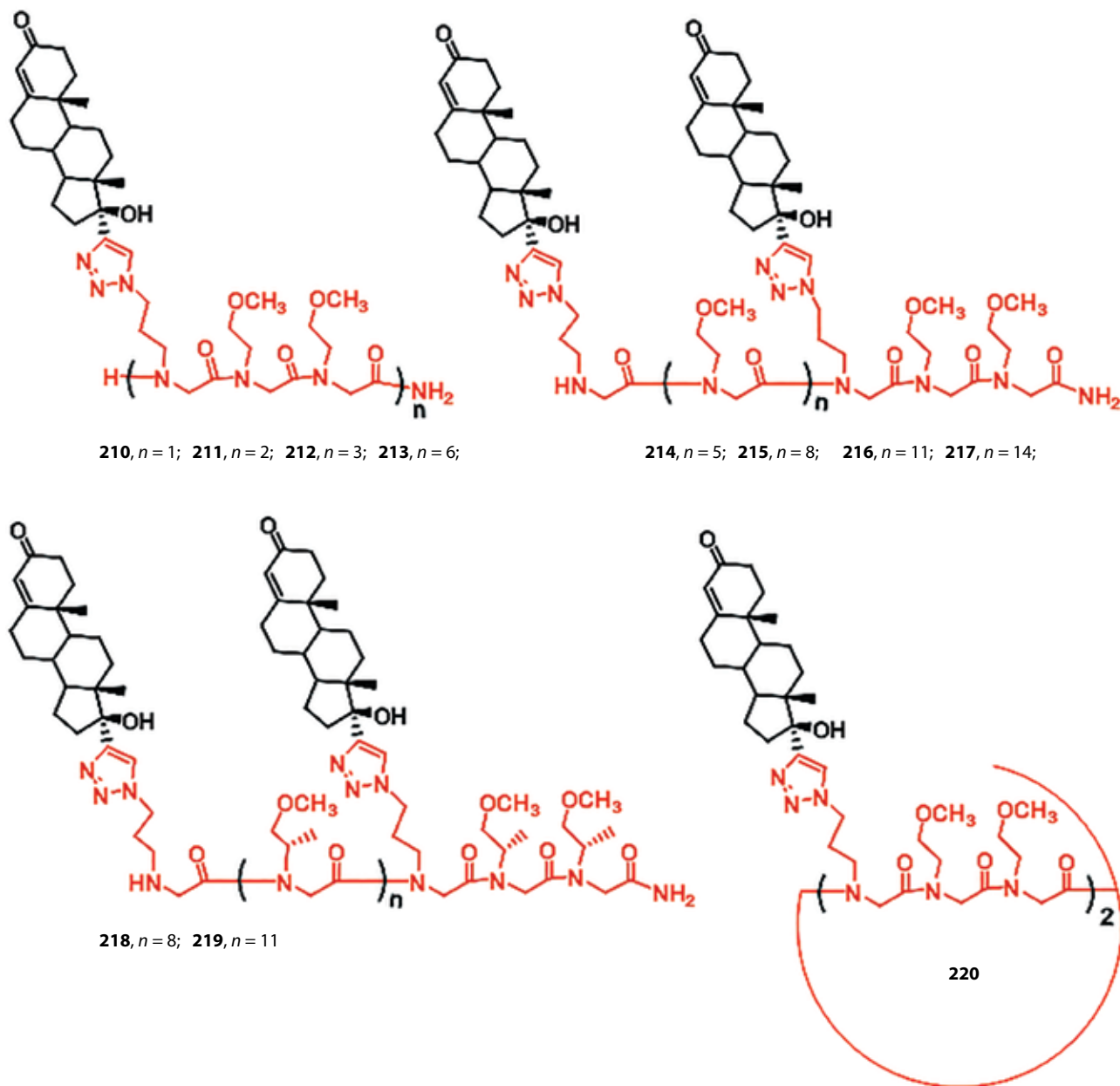


Рис. 29. Конъюгаты тестостерона с линейными и циклическими пептидами: 210–220

Fig. 29. Testosterone conjugates with linear and cyclic peptides: 210–220

Заключение

Наибольший прогресс достигнут в использовании конъюгатов стероидов с известными и широко применяемыми в клинической практике противоопухолевыми препаратами: получены конъюгаты с высокой специфичностью, а также с биологической активностью, отличной от активности прототипа. Стероидные димеры, очевидно, являются полезными инструментами для исследования биомишеней, в первую очередь стероидных рецепторов, однако в литературе пока нет сообщений об использовании димеров в качестве ЛП. Что касается конъюгатов стероидов с другими биологически активными молекулами

или их фрагментами, несмотря на впечатляющие результаты лабораторных исследований, оценить их потенциал в качестве ЛП в настоящее время сложно.

Многие из стероидных конъюгатов обладают значительной биологической активностью и могут выступать в качестве соединений-лидеров для разработки ЛП. Однако сама разработка ЛП требует оптимизации структуры соединения-лидера. В этом случае разумно использовать подходы биомедицинской химии, хорошо зарекомендовавшие себя при разработке обычных (неконъюгированных) препаратов. Таким образом, создание ЛП на основе

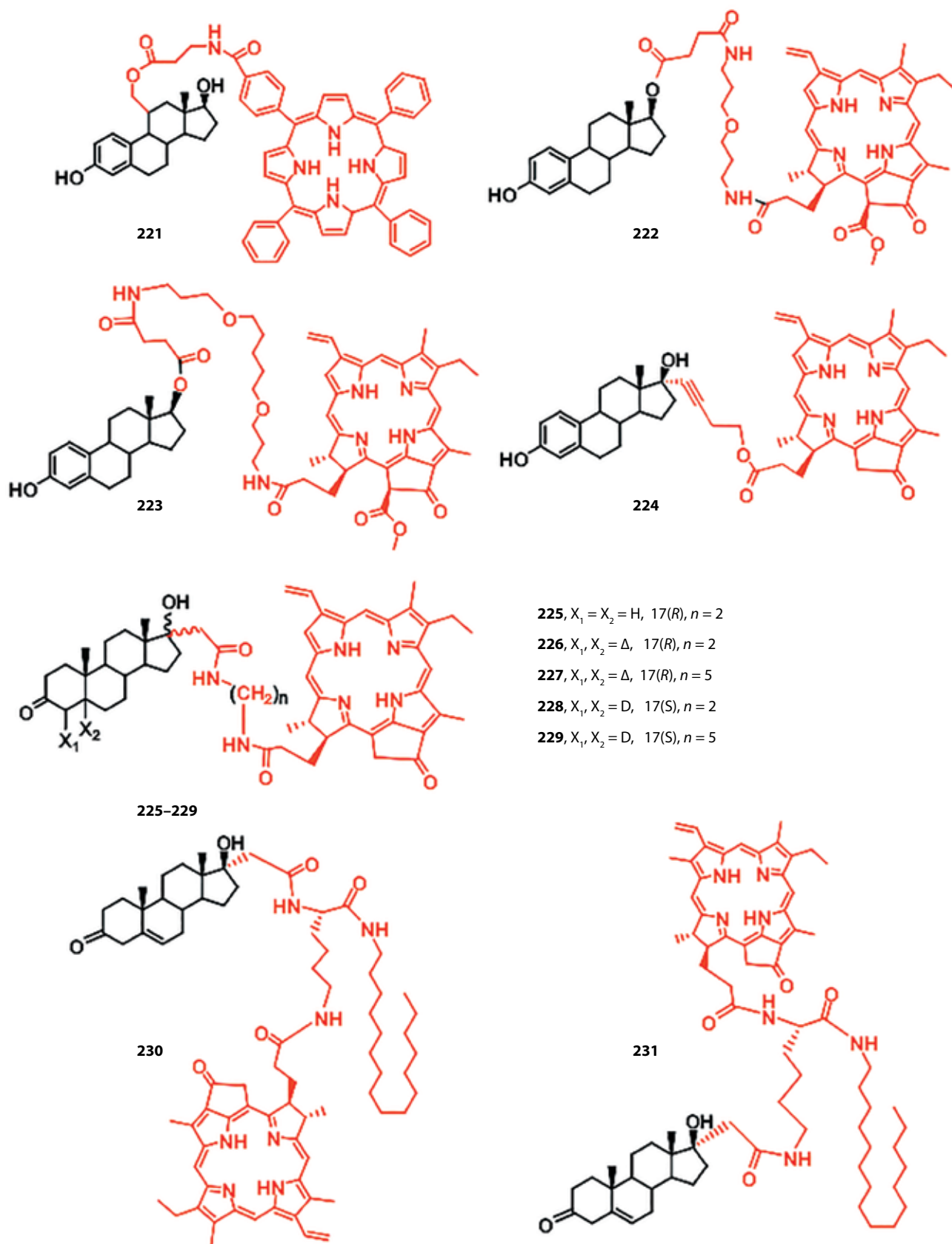


Рис. 30. Конъюгаты стероидов с азотсодержащими макроциклами: 221–231

Fig. 30. Steroid conjugates with nitrogen-containing macrocycles: 221–231

конъюгатов не имеет принципиальных отличий от разработки препаратов на основе производных и аналогов неконъюгированных природных соединений.

В современной научно-популярной и рекламной литературе, посвященной проблеме создания новых лекарств, часто приводится аналогия с детским конструктором, при помощи которого можно создавать новые молекулы. На первый взгляд, получение конъюгатов и является подобной задачей. Однако это далеко не так. Реальные полифункциональные молеку-

лы важны и интересны именно влиянием отдельных функциональных групп друг на друга и на свойства молекулы в целом, в том числе и на ее биологическую активность. В процессе получения и исследования биологически активного конъюгата химик сначала преследует цель механического соединения фармакофоров, после чего, изучив свойства полученного конъюгата, пытается изменить структуру для достижения требуемой активности и только потом вместе с биохимиками и фармакологами участвует в разработке препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Hadden M.K., Blagg B.S.J. Dimeric approaches to anti-cancer chemotherapeutics. *Anticancer Agents Med Chem* 2008;8(7):807–16. DOI: 10.2174/187152008785914743.
- Prokopiou E.M., Ryder S.A., Walsh J.J. Tumour vasculature targeting agents in hybrid/conjugate drugs. *Angiogenesis* 2013;16(3):503–24. DOI: 10.1007/s10456-013-9347-8.
- Bailly C. Cell-targeted cytotoxics: a new generation of cytotoxic agents for cancer treatment. *Phytochemistry Rev* 2014;13(1):171–81. DOI: 10.1007/s11101-013-9300-x.
- Rana A., Alex J.M., Chauhan M. et al. A review on pharmacophoric designs of antiproliferative agents. *Med Chem Res* 2015;24(3):903–20. DOI: 10.1007/s00044-014-1196-5.
- Nepali K., Sharma S., Sharma M. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *Eur J Med Chem* 2014;77:422–87. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.03.018.
- Bansal Y., Silakari O. Multifunctional compounds: smart molecules for multifactorial diseases. *Eur J Med Chem* 2014;76:31–42. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.060.
- Fortin S., Bérubé G. Advances in the development of hybrid anticancer drugs. *Expert Opin Drug Discov* 2013;8(8):1029–47. DOI: 10.1517/17460441.2013.798296.
- Kerru N., Singh P., Koorbanally N. et al. Recent advances(2015–2016) in anticancer hybrids. *Eur J Med Chem* 2017;142:179–212. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.033.
- Bérubé G. Natural and synthetic biologically active dimeric molecules: anticancer agents, anti-HIV agents, steroid derivatives and opioid antagonists. *Curr Med Chem* 2006;13:131–54. DOI: 10.2174/092986706775197908.
- Bérubé G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2016;11(3):281–305. DOI: 10.1517/17460441.2016.1135125.
- Ding H., Yang D., Zhao C. et al. Protein-gold hybrid nanocubes for cell imaging and drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015;7(8):4713–9. DOI: 10.1021/am5083733.
- Pandita D., Kumar S., Lather V. Hybrid poly(lactic-co-glycolic acid)nanoparticles: design and delivery prospectives. *Drug Discov Today* 2015;20(1):95–104. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.018.
- Deng C., Wu J., Cheng R. et al. Functional polypeptide and hybrid materials: precision synthesis via α -amino acid N-carboxyanhydride polymerization and emerging biomedical applications. *Prog Polymer Sci* 2014;39(2):330–64. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.10.008.
- Su T.L., Lee T.C., Kakadiya R. The development of bis (hydroxymethyl) pyrrole analogs as bifunctional DNA cross-linking agents and their chemotherapeutic potential. *Eur J Med Chem* 2013;69:609–21. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.09.016.
- Katsori A.M., Hadjipavlou-Litina D. Coumarin derivatives: an updated patent review(2012–2014). *Expert Opin Ther Pat* 2014;24(12):1323–47. DOI: 10.1517/13543776.2014.972368.
- Teiten M.H., Dicato M., Diederich M. Hybrid curcumin compounds: a new strategy for cancer treatment. *Molecules* 2014;19(12):20839–63. DOI: 10.3390/molecules191220839.
- Shao M., Yuan Y., Yu K. et al. Discovery and identification of PIM-1 kinase inhibitors through a hybrid screening approach. *Mol Divers* 2014;18(2):335–44. DOI: 10.1007/s11030-014-9504-z.
- Zhan P., Pannecouque C., de Clercq E. et al. Anti-HIV drug discovery and development: current innovations and future trends. *J Med Chem* 2016;59(7):2849–78. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00497.
- Zhan P., Liu X. Rationally designed multitarget anti-HIV agents. *Curr Med Chem* 2013;20(13):1743–58. DOI: 10.2174/0929867311320130011.
- Drwal M.N., Griffith R. Combination of ligand- and structure-based methods in virtual screening. *Drug Discov Today Technol* 2013;10(3):395–401. DOI: 10.1016/j.ddtec.2013.02.002.
- Zhan P., Itoh Y., Suzuki T., Liu X. Strategies for the discovery of target-specific or isoform-selective modulators. *J Med Chem* 2015;58(19):7611–33. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00229.
- Chauhan J.S., Dhanda S.K., Singla D. et al. QSAR-based models for designing quinazoline/imidazothiazoles/pyrazolopyrimidines based inhibitors against wild and mutant EGFR. *PLoS One* 2014;9(7):101079. DOI: 10.1371/journal.pone.0101079.
- Rao G.V., Price C.C. Synthesis of some steroidal nitrogen mustards. *J Org Chem* 1962;27:205–10. DOI: 10.1021/jo01048a052.
- Jones J.B., Adam D.J., Leman J.D. Steroids and steroidases. 10. Potentially antitumor active androstane compounds containing C-17 nitrogen mustard functions. *J Med Chem* 1971;14(9):827–33. DOI: 10.1021/jm00291a013.
- Jones J.B., Leman J.D. Steroids and steroidases. XI. Synthetic approaches to C-17 bis(2-hydroxyethyl)-amino compounds as potential precursors of 17-hydroxyandrostane nitrogen mustards. *Can J Chem* 1971;49(14):2420–6. DOI: 10.1139/v71-395.
- Carroll F.I., Philip A., Blackwell J.T. et al. Antitumor and antileukemic effects of some steroids and other biologically

- interesting compounds containing an alkylating agent. *J Med Chem* 1972;15(11):1158–61. DOI: 10.1021/jm00281a016.
27. Bansal R., Acharya P.C. Man-made cytotoxic steroids: exemplary agents for cancer therapy. *Chem Rev* 2014;114(14):6986–7005. DOI: 10.1021/cr4002935.
 28. Ларионов Л.Ф., Дегтева С.А., Лесная Н.А. Экспериментальные данные о противоопухолевом препарате фенестерин. *Вопросы онкологии* 1962;8(4):12–4. [Larionov L.F., Degteva S.A., Lesnaia N.A. Experiments with the anticancer preparation, phenesterine. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 1962;8(4):12–4. (In Russ.)].
 29. Дегтева С.А. Спектр и селективность противоопухолевого действия фенестерина. *Вопросы онкологии* 1964;10:52–6. [Degteva S.A. Spectrum and selectivity of the antitumor action of fenesterin. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 1964;10:52–6. (In Russ.)].
 30. Дегтева С.А., Ларионов Л.Ф. Токсичность и противоопухолевое действие β -ситостерола и сложных эфиров холестерина п-[бис(2-хлорэтил)амино]фенилуксусной кислоты. *Вопросы онкологии* 1966;12:51–3. [Degteva S.A., Larionov L.F. Toxicity and antitumor effect of β -sitosterol and cholesterol esters of p-[bis(2-chloroethyl)amino]phenylacetic acid. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 1966;12:51–3. (In Russ.)].
 31. Saha P., Debnath C., Bérubé G. Steroid-linked nitrogen mustards as potential anticancer therapeutics: a review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;137:271–300. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.004.
 32. Ansfield F.J., Carter A.C., Goldenberg I.S., Segaloff A. Phase I study of phenesterin (NSC-104469). *Cancer Chemother Rep* 1971;55(3):259–63.
 33. Bloom R.E., Polivogianis L., Davis T.E. et al. Phase II evaluation of phenesterin in patients with advanced ovarian cancer. *Cancer Chemother Rep* 1983;67(6):601–2.
 34. Papageorgiou A., Koutsourea A.I., Arsenou E.S. et al. Structure-antileukemic activity relationship study of B- and D-ring modified and non-modified steroidal esters of chlorambucil's active metabolite. *Anticancer Drugs* 2005;16(10):1075–82.
 35. Mitra K., Marquis J.C., Hillier S.M. et al. A rationally designed genotoxin that selectively destroys estrogen receptor-positive breast cancer cells. *J Am Chem Soc* 2002;124(9):1862–3. DOI: 10.1021/ja017344p.
 36. Fouteris M.A., Koutsourea A.I., Arsenou E.S. et al. Structure-antileukemic activity relationship study of B- and D-ring modified and nonmodified steroidal esters of 4-methyl-3-N,N-bis(2-chloroethyl)amino benzoic acid: a comparative study. *Anticancer Drugs* 2007;18(9):997–1004. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3281822629.
 37. Muntzing J., Shukla S.K., Chu T.M. et al. Pharmacoclinical study of oral estramustine phosphate (Estracyt) in advanced carcinoma of the prostate. *Investig Urol* 1974;12:65–8.
 38. Dahllöf B., Billström A., Cabral F., Hartley-Asp B. Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. *Cancer Res* 1993;53(19):4573–81.
 39. Panda D., Miller H.P., Islam K. et al. Stabilization of microtubule dynamics by estramustine by binding to a novel site in tubulin: a possible mechanistic basis for its antitumor action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(20):10560–4. DOI: 10.1073/pnas.94.20.10560.
 40. Hauser A.R., Merryman R. Estramustine phosphate sodium. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18(5):368–74. DOI: 10.1177/106002808401800502.
 41. Catsoulacos P., Papageorgiou A., Margarity E. et al. Comparison of current alkylating agents with a homo-aza-steroidal ester for antineoplastic activity. *Oncology* 1994;51(1):74–8. DOI: 10.1159/000227314.
 42. Evenaar A.H., Wins E.H., van Putten L.M. Cell killing effectiveness of an alkylating steroid (Leo 1031). *Eur J Cancer* 1973;9(10):773–4. DOI: 10.1016/0014-2964(73)90071-6.
 43. Brandt L., Kónyves I., Moller T.R. Therapeutic effect of Leo 1031, an alkylating corticosteroid ester, in lymphoproliferative disorders. I. Chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Med Scand* 1975;197(4):317–22. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1975.tb04925.x.
 44. Moller T.R., Brandt L., Kónyves I. et al. Therapeutic effect of Leo 1031, an alkylating corticosteroid ester, in lymphoproliferative disorders. II. Lymphocytic lymphoma. *Acta Med Scand* 1975;197(4):323–7. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1975.tb04926.x.
 45. Brandt L., Kónyves I. Therapeutic effect of prednimustine (LEO 1031) in various types of leukaemia. *Eur J Cancer* 1977;13(4–5):393–8. DOI: 10.1016/0014-2964(77)90088-3.
 46. Harrap K.R., Riches P.G., Gilby E.D. et al. Studies on the toxicity and antitumour activity of prednimustine, a prednisolone ester of chlorambucil. *Eur J Cancer* 1977;13(8):873–1. DOI: 10.1016/0014-2964(77)90143-8.
 47. Kubota T., Kawamura E., Suzuki T. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics of estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol, 3-benzoate, 17-((4-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)-1-oxobutoxy)acetate)(bestrabucil) in human tumor xenografts serially transplanted into nude mice. *Jpn J Clin Oncol* 1986;16(4):357–64. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a039161.
 48. Catsoulacos P., Boutis L. Aza-steroids. Beckmann rearrangement of $\beta\beta$ -acetoxy-5 α -androstan-17-one oxime acetate with boron fluoride. *Alkylating agents. Chimie Thérapie* 1973;8:215–7. DOI: 10.1002/chin.197332315.
 49. Catsoulacos P., Pairas G. Activity of 17 beta-hydroxy-3-aza-A-homo-4 alpha-androsten-4-one-p-N, N-bis(2-chloroethyl)aminophenoxyacetate-(NSC-620480) in P388 leukemia. Activity of steroidal lactams in Ehrlich tumor. *Methods and Find Exp Clin Pharmacol* 1990;12(7):501–5.
 50. Athanasiou C., Pairas G., Catsoulacos P., Athanasiou K. Synthesis of a new nor-aza-steroidal ester of p-N,N-bis-(2-chloroethyl)aminophenylbutyric acid and *in vitro* study of its mutagenicity and clastogenicity. *Oncology* 1986;43(6):390–4. DOI: 10.1159/000226408.
 51. Camoutsis C., Trafalis D.T. An overview on the antileukemic potential of D-homo-aza- and respective 17beta-acetamido-steroidal alkylating esters. *Invest New Drugs* 2003;21(1):47–54. DOI: 10.1023/A:1022964225715.
 52. Karayianni V., Papageorgiou A., Mioglou E. et al. 7-Keto hybrid steroidal esters of nitrogen mustard: cytogenetic and antineoplastic effects. *Anticancer Drugs* 2002;13(6):637–43. DOI: 10.1097/00001813-200207000-00011.
 53. Голубовская Л.Е., Смирнова Ж.С., Толкачев В.Н. и др. Цитотоксические стероиды с антиэстрогенной активностью в ряду 11-ацилоксиэстра-1,3,5(10)-триенов. *Биоорганическая химия* 2006;32(2):221–3. DOI: 10.1134/S1068162006020130. [Golubovskaya L.E., Smirnova Z.S., Tolkach V.N. et al. Cytotoxic steroids with antiestrogenic activity of the 11-acyloxyestra-1,3,5(10)-triene series. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2006;32(2):221–3. (In Russ.)].
 54. Ржезников В.М., Голубовская Л.Е., Маяцкая Е.Е. и др. Противоопухолевые стероиды. 3. Синтез и биологическая активность производных

- 11 β -гидроксистер-1,3,5(10)-триенов с бис-(2-хлорэтил)аминосодержащим заместителем в положении 3. Химико-фармацевтический журнал 2008;42(3):9–12. DOI: 10.1007/s11094-008-0080-3. [Rzheznikov V.M., Golubovskaya L.E., Mayatskaya E.E. et al. Antitumor steroids. 3. Synthesis and biological activity of 11 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-triene derivatives with bis-(2-chloroethyl)amino-containing substituents in the 3-position. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal 2008;42(3):9–12. (In Russ.)].
55. Gupta A., Saha P., Descôteaux C. et al. Design, synthesis and biological evaluation of estradiol-chlorambucil hybrids as anticancer agents. Bioorg Med Chem Lett 2010;20(5):1614–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.053.
 56. Bastien D., Hanna R., Leblanc V. et al. Synthesis and preliminary *in vitro* biological evaluation of 7 α -testosterone-chlorambucil hybrid designed for the treatment of prostate cancer. Eur J Med Chem 2013;64:442–7. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.04.027.
 57. Acharya P.C., Bansal R. Synthesis of androstene oxime-nitrogen mustard bioconjugates as potent antineoplastic agents. Steroids 2017;123:73–83. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.04.005.
 58. Trafalis D., Geromichalou E., Dalezis P. et al. Synthesis and evaluation of new steroidal lactam conjugates with aniline mustards as potential antileukemic therapeutics. Steroids 2016;115:1–8. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.07.009.
 59. Sanchez-Cano C., Huxley M., Ducani C. et al. Conjugation of testosterone modifies the interaction of mono-functional cationic platinum (II) complexes with DNA, causing significant alterations to the DNA helix. Dalton Trans 2010;39(47):11365–74. DOI: 10.1039/c0dt00839g.
 60. Sanchez-Cano C., Huxley M., Ducani C. et al. An androgenic steroid delivery vector that imparts activity to a non-conventional platinum (II) metallo-drug. Dalton Trans 2010;39(47):11353–64. DOI: 10.1039/c0dt00838a.
 61. Descôteaux C., Leblanc V., Bélanger G. et al. Improved synthesis of unique estradiol-linked platinum (II) complexes showing potent cytotoxic activity and affinity for the estrogen receptor alpha and beta. Steroids 2008;73(11):1077–89. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.04.009.
 62. Descôteaux C., Provencher-Mandeville J., Mathieu I. et al. Synthesis of 17 β -estradiol-platinum (II) complexes: biological evaluation on breast cancer cell lines. Bioorg Med Chem Lett 2003;13(22):3927–31. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.09.011.
 63. Provencher-Mandeville J., Debnath C., Mandal S.K. et al. Design, synthesis and biological evaluation of estradiol-PEG-linked platinum (II) hybrid molecules: comparative molecular modeling study of three distinct families of hybrids. Steroids 2011;76(1–2):94–103. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.09.004.
 64. Provencher-Mandeville J., Descôteaux C., Mandal S.K. et al. Synthesis of 17 β -estradiol-platinum (II) hybrid molecules showing cytotoxic activity on breast cancer cell lines. Bioorg Med Chem Lett 2008;18(7):2282–7. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.03.005.
 65. Saha P., Descôteaux C., Brasseur K. et al. Synthesis, antiproliferative activity and estrogen receptor α affinity of novel estradiol-linked platinum (II) complex analogs to carboplatin and oxaliplatin. Potential vector complexes to target estrogen-dependent tissues. Eur J Medicinal Chem 2012;48:385–90. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.12.017.
 66. Fortin S., Brasseur K., Morin N. et al. New platinum (II) complexes conjugated at position 7 α of 17 β -acetyl-testosterone as new combi-molecules against prostate cancer: design, synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation. Eur J Med Chem 2013;68:433–43. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.08.011.
 67. Wüst F., Scheller D., Spies H. et al. Synthesis of oxorhenium (V) complexes derived from 7 α -functionalized testosterone: first rhenium-containing testosterone derivatives. Eur J Inorg Chem 1998;(6):789–93.
 68. Dhyani M.V., Satpati D., Korde A. et al. Synthesis and preliminary bioevaluation of 99m tc(co)3-17 α -triazolylandrost-4-ene-3-one derivative prepared via click chemistry route. Cancer Biother Radiopharm 2011;26(5):539–45. DOI: 10.1089/cbr.2011.0966.
 69. Zhang X., Zuo Z., Tang J. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel estrogen-derived steroid metal complexes. Bioorg Med Chem Lett 2013;23(13):3793–7. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.04.088.
 70. Szánti-Pintér E., Wouters J., Gömöry Á. et al. Synthesis of novel 13 α -18-norandrostane-ferrocene conjugates via homogeneous catalytic methods and their investigation on TRPV1 receptor activation. Steroids 2015;104:284–93. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.10.016.
 71. Anstead G.M., Carlson K.E., Katzenellenbogen J.A. The estradiol pharmacophore: ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site. Steroids 1997;62(3):268–303. DOI: 10.1016/s0039-128x(96)00242-5.
 72. Sadeghi-Aliabadi H., Brown J.E. Synthesis, analysis and biological evaluation of novel steroidal estrogenic prodrugs for the treatment of breast cancer. Pharm Biol 2004;42(4–5):367–73. DOI: 10.1080/13880200490519686.
 73. Hartman N.G., Patterson L.H., Workman P. et al. Doxorubicin-3'-NH-oestrone-17-oxime-ethyl-carbonyl, a doxorubicin-oestrone conjugate that does not redox cycle in rat liver microsomes. Biochem Pharmacol 1990;40(5):1164–7. DOI: 10.1016/0006-2952(90)90511-I.
 74. Saha P., Fortin S., Leblanc V. et al. Design, synthesis, cytotoxic activity and estrogen receptor α affinity of doxorubicin conjugates at 16 α -position of estrogen for site-specific treatment of estrogen receptor positive breast cancer. Steroids 2012;77(11):1113–22. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.06.004.
 75. Cai B., Liao A., Lee K.K. et al. Design, synthesis of methotrexate-diosgenin conjugates and biological evaluation of their effect on methotrexate transport-resistant cells. Steroids 2016;116:45–51. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.10.006.
 76. Sreekanth V., Bansal S., Motiani R.K. et al. Design, synthesis, and mechanistic investigations of bile acid-tamoxifen conjugates for breast cancer therapy. Bioconjug Chem 2013;24(9):1468–84. DOI: 10.1021/bc300664k.
 77. Garrido M., González-Arenas A., Camacho-Arroyo I. et al. Effect of new hybrids based on 5,16-pregnadiene scaffold linked to an anti-inflammatory drug on the growth of a human astrocytoma cell line (U373). Eur J Med Chem 2015;93:135–41. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.01.048.
 78. Letis A.S., Seo E.J., Nikolaropoulos S.S. et al. Synthesis and cytotoxic activity of new artemisinin hybrid molecules against human leukemia cells. Bioorg Med Chem 2017;25(13):3357–67. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.04.021.
 79. Fournier D., Poirier D. Estradiol dimers as a new class of steroid sulfatase reversible inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2009;19(3):693–6. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.047.
 80. Arenas-González A., Mendez-Delgado L.A., Merino-Montiel P. et al. Synthesis of monomeric and dimeric steroids containing [1,2,4]triazolo [1,5- α] pyrimidines. Steroids 2016;116:13–9. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.014.
 81. Hadden M.K., Blagg B.S.J. Dimeric Approaches to Anti-Cancer Chemotherapeutics. Anticancer Agents

- Med Chem 2008;8(7):807–16.
DOI: 10.2174/187152008785914743
82. Denisov I.G., Mak P.J., Grinkova Y.V. et al. The use of isomeric testosterone dimers to explore allosteric effects in substrate binding to cytochrome P450 CYP3A4. *J Inorg Biochem* 2015;158:77–85. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.12.019.
 83. Vesper A.-R., Lacroix J., C.-Gaudreault R. et al. Synthesis of novel C₂-symmetric testosterone dimers and evaluation of antiproliferative activity on androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines. *Steroids* 2016;115:98–104. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.08.012.
 84. Chanphai P., Agudelo D., Vesper A.R. et al. Effect of testosterone and its aliphatic and aromatic dimers on DNA morphology. *Int J Biol Macromol* 2016;95:850–5. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.090.
 85. Chanphai P., Agudelo D., Vesper A.R. et al. Testosterone and its dimers alter tRNA morphology. *J Pharm Biomed Anal* 2017;134:269–74. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.11.053.
 86. Chanphai P., Bekale L., Tajmir-Riahi H.A. Conjugation of steroids with PAMAM nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2015;136:1035–41. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.042.
 87. Chanphai P., Vesper A.R., Bekale L. et al. Transporting testosterone and its dimers by serum proteins. *J Photochem Photobiol B* 2015;153:173–83. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.008.
 88. Jurašek M., Džubák P., Sedlák D. et al. Preparation, preliminary screening of new types of steroid conjugates and their activities on steroid receptors. *Steroids* 2013;78(3):356–61. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.016.
 89. Lu Y.M., Deng L.Q., Huang X. et al. Synthesis and anionophoric activities of dimeric polyamine-steroid conjugates: the impact of rigid vs. flexible linkers. *Org Biomol Chem* 2013;11(47):8221–7. DOI: 10.1039/c3ob41969j.
 90. Fournier D., Poirier D., Mazumdar M. et al. Design and synthesis of bisubstrate inhibitors of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: overview and perspectives. *Eur J Med Chem* 2008;43(11):2298–306. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.01.044.
 91. Bérubé M., Poirier D. Improved synthesis of EM-1745, preparation of its C17-ketone analogue and comparison of their inhibitory potency on 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009;24(3):832–43. DOI: 10.1080/14756360802399761.
 92. Qiu W., Campbell R.L., Ganglof A. et al. A concerted, rational design of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors: estradiol-adenosine hybrids with high affinity. *FASEB J* 2002;16(13):1829–31. DOI: 10.1096/fj.02-0026fje.
 93. Bodnár B., Mernyák E., Wölfling J. et al. Synthesis and biological evaluation of triazolyl 13 α -estrone-nucleoside bioconjugates. *Molecules* 2016;21(9):1212. DOI: 10.3390/molecules21091212.
 94. Bodnár B., Mernyák E., Szabó J. et al. Synthesis and *in vitro* investigation of potential antiproliferative monosaccharide-D-secoestrone bioconjugates. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(9):1938–42. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.03.029.
 95. Navacchia M.L., Marchesi E., Mari L. et al. Rational design of nucleoside-bile acid conjugates incorporating a triazole moiety for anticancer evaluation and SAR exploration. *Molecules* 2017;22(10):1710. DOI: 10.3390/molecules22101710.
 96. Mendoza-Sanchez R., Cotoir-White D., Kulpa J. et al. Design, synthesis and evaluation of antiestrogen and histone deacetylase inhibitor molecular hybrids. *Bioorg Med Chem* 2015;23(24):7597–606. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.11.005.
 97. Jurašek M., Džubák P., Rimpelová S. et al. Trilobolide-steroid hybrids: synthesis, cytotoxic and antimycobacterial activity. *Steroids* 2016;117:97–104. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.08.011.
 98. Musa M.A., Khan M.O., Cooperwood J.S. Synthesis and antiproliferative activity of coumarin-estrogen conjugates against breast cancer cell lines. *Lett Drug Des Discov* 2009;6(2):133–8. DOI: 10.2174/157018009787582624.
 99. Нуриева Е.В., Зефирова Н.А., Мамаева А.В. и др. Синтез стероидных аналогов тубулокластина, их цитотоксичность и действие на микротрубочки клеток карциномы А549. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2018;67(4):688–9393. DOI: 10.1007/s11172-018-2123-6. [Nurieva E.V., Zefirov N.A., Mamaeva A.V. et al. Synthesis of steroid analogs of tubuloclastin, their cytotoxicity and effect on microtubules of A549 carcinoma cells. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya* = Russian Chemical Bulletin 2018;67(4):688–93. (In English).
 100. Song J.L., Zhang J., Liu C.L. et al. Design and synthesis of pregnenolone/2-cyanoacryloyl conjugates with dual NF- κ B inhibitory and antiproliferative activities. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(20):4682–6. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.09.013.
 101. Ke S., Shi L., Yang Z. Discovery of novel isatin-dehydroepiandrosterone conjugates as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2014;25(20):4628–31. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.08.041.
 102. Sudhakar G., Bathula S.R., Banerjee R. Development of new estradiol-cationic lipid hybrids: ten-carbon twin chain cationic lipid is a more suitable partner for estradiol to elicit better anticancer activity. *Eur J Med Chem* 2014;86:653–63. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.030.
 103. Sakamoto K.M., Kim K.B., Kumagai A. et al. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(15):8554–9. DOI: 10.1073/pnas.141230798.
 104. Sakamoto K.M., Kim K.B., Verma R. et al. Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation. *Mol Cell Proteomics* 2003;2(12):1350–8. DOI: 10.1074/mcp.T300009-MCP200.
 105. Schneekloth J.S.Jr., Fonseca F.N., Koldobskiy M. et al. Chemical genetic control of protein levels: selective *in vivo* targeted degradation. *J Am Chem Soc* 2004;126(12):3748–54. DOI: 10.1021/ja039025z.
 106. Rodriguez-Gonzalez A., Cyrus K., Salcius M. et al. Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer. *Oncogene* 2008;27(57):7201–11. DOI: 10.1038/onc.2008.320.
 107. Itoh Y., Kitaguchi R., Ishikawa M. et al. Design, synthesis and biological evaluation of nuclear receptor-degradation inducers. *Bioorg Med Chem* 2011;19(22):6768–78. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.09.041.
 108. Levine P.M., Imberg K., Garabedian M.J., Kirshenbaum K. Multivalent Peptidomimetic conjugates: a versatile platform for modulating androgen receptor activity. *J Am Chem Soc* 2012;134(16):6912–5. DOI: 10.1021/ja300170n.
 109. Wang Y., Dehigaspitiya D.C., Levine P.M. et al. Multivalent peptoid conjugates which overcome enzalutamide resistance in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2016;76(17):5124–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0385.
 110. Levine P.M., Lee E., Greenfield A. et al. Androgen receptor antagonism by divalent ethisterone conjugates in castrate-resistant prostate cancer cells. *ACS Chem Biol* 2012;7(10):1693–701. DOI: 10.1021/cb300332w.
 111. James D.A., Swamy N., Paz N. et al. Synthesis and estrogen receptor binding affinity of a porphyrin-estradiol conjugate for targeted photodynamic therapy of cancer. *Bioorg Med Chem*

- Lett 1999;9(16):2379–84.
DOI: 10.1016/s0960-894x(99)00390-x.
112. Swamy N., James D.A., Mohr S.C. et al. An estradiol-porphyrin conjugate selectively localizes into estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Bioorg Med Chem* 2002; 10(10):3237–43.
DOI: 10.1016/s0968-0896(02)00242-0.
113. El-Akra N., Noirot A., Faye J.C. et al. Synthesis of estradiol-pheophorbide α conjugates: evidence of nuclear targeting, DNA damage and improved photodynamic activity in human breast cancer and vascular endothelial cells. *Photochem Photobiol Sci* 2006;5(11): 996–9. DOI: 10.1039/b606117f.
114. Sadler S., Persons K.S., Jones G.B. et al. Internalization of a C17 α -alkynyl-estradiol-porphyrin conjugate into estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21(15):4638–41.
DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.094.
115. Zolottsev V.A., Zazulina O.V., Morozevich G.E. et al. Conjugates of pyropheophorbide α with androgen receptor ligands. *Makroeterotsikly = Macroheterocycles* 2017;10(1):77–80.
DOI: 10.6060/mhc160857p.
116. Zolottsev V.A., Ponomarev G.V., Taratynova M.O. et al. Conjugates of 17-substituted testosterone and epitestosterone with pyropheophorbide α differing in the length of linkers. *Steroids* 2018;138:82–90.
DOI: 10.1016/j.steroids.2018.06.011.
117. Taratynova M.O., Zolottsev V.A., Tkachev Ya.V. et al. Trifunctional (pyropheophorbide α -steroid-hexadecyl chain) conjugates: synthesis, solubilization, interaction with cultured cells. *Makroeterotsikly = Macroheterocycles* 2018;11(3):277–85.
DOI: 10.6060/mhc180999p.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.А. Золотцев/V.A. Zolottsev: <https://orcid.org/0000-0002-2067-5887>

А.С. Латышева/A.S. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6669-5739>

В.С. Покровский/V.S. Pokrovsky: <https://orcid.org/0000-0003-4006-9320>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Программы фундаментальных исследований Государственной академии наук на 2013–2020 гг. при поддержке РНФ (Проект № 18-75-10008).

Financing. The study was carried out within the Fundamental Research Program of the State Academy of Sciences for 2013–2020 with the support of RSF (Project No. 18-75-10008).

Статья поступила: 17.09.2019. **Принята к публикации:** 19.12.2019.

Article submitted: 17.09.2019. **Accepted for publication:** 19.12.2019.