

# Szteroid-hibridek: új, hatásos vegyületek természetes minták alapján

WÖLFLING János

Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

## 1. Bevezetés

A szteránvázas vegyületek közismerten nagy változatoságban fordulnak elő az élő természetben; így a különböző állati és növényi szervezetekben fontos biológiai funkciókat látnak el. A népi gyógyászat is régóta alkalmaz szteroidokat (pl. a szívreható glikozidokat évezredek óta). A gyógyszerkémiai terület nagy fellendülését okozta a természetes származékok múlt században sikeresen megoldott szerkezetfelderítése és a szintetikus származékok (pl. a fogamzásgátlók) előállításuk, illetve humán célú alkalmazásuk széleskörű elterjedése.

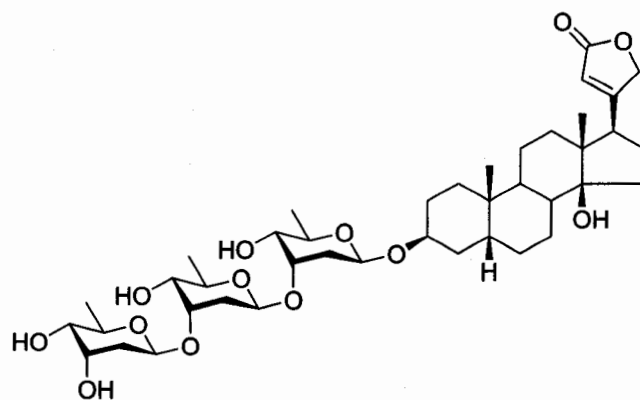
A modern gyógyszerkutatás eszköztárában található, gyakran alkalmazott és szinte kimeríthetetlen lehetőségeket nyújtó módszer a különböző természetes vegyületek, vagy természetes eredetű és szintetikus vegyületek kombinálásával létrehozott, új hibridek szintézise. Ilyen módon lehetőség nyílik új vezérvegyületek létrehozására, miután a hibridek a kiindulási származékokhoz képest gyakran jelentős mértékben megváltozott, új tulajdonságokat mutatnak. Mehta és Singh<sup>1</sup>, valamint Tietze és munkatársai<sup>2</sup> a fontosabb természetes vegyületek köréből ismertettek számos példát ezen elv alkalmazására. Miután a szteroidok képesek áthatolni a sejtmembránon és specifikusan megkötődni a megfelelő receptorokon, értékes összetevői lehetnek a különböző hibrideknek. Bebizonyosodott, hogy különböző citosztatikus vegyületek hatása ösztromon hormon-receptív daganatok gyógyítása során jelentős mértékben növelhető, amennyiben ösztromonhoz kapcsolják a molekuláikat<sup>3</sup>. A szteroid és a másik vegyület molekulája (amely akár egy újabb szteroid, vagy egynél több másik molekula is lehet) változatos módon, de mindenképpen kovalens kötéssel kapcsolódik össze. A két molekulának lehetnek közös részei, gyűrűik kondenzálódhatnak, vagy történhet a kapcsolódás oly módon is, hogy egyik a másik szubsztituensének tekinthető, esetleg „linkerrel” összekötve. Az így előálló, „szubsztituált” származékokat szokás „konjugátumoknak” is nevezni. A szteroid-konjugátumok sokrétű farmakológiai alkalmazási lehetőségeit ismertetik Salunke és munkatársai<sup>4</sup>.

Jelen összeállításban – néhány természetes származék említését követően – a közelmúltban közzétett, új szteroid hibridvegyületek szerkezete áll. Megemlítésre kerül előfordulásuk, farmakológiai hatásuk (amennyiben ismert), esetleges hasznosítási lehetőségük is. A tárgyalás a szteroidok alapváz szerinti csoportosítását követi, a váz növekvő szénatomszáma szerinti sorrendben.

## 2. Természetes szteroid-hibridek

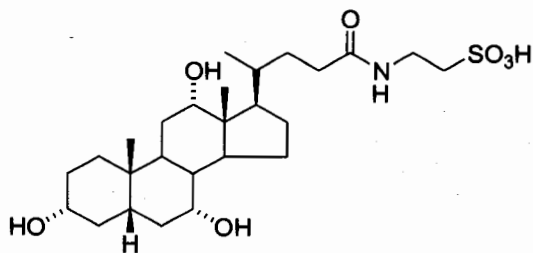
A szívreható glikozidokban a hármass helyzetű szénatom oxigénje oligoszacharidokhoz kapcsolódik. A szénhidrát

rész glükózt, vagy ritkábban előforduló monoszacharid egységeket (D-cimaróz, D-digitoxóz) tartalmazhat. A vegyületcsoport jellegzetes képviselője a digitoxin, amelyben a kardenolid-vázas szteroid egy digitoxózokból álló triszacharid-egységgel képez glikozidot. A vegyület a gyűszűvirágfélékben (*Digitalis purpurea*, *D. lanata*) fordul elő (1. ábra).



1. Ábra. Digitoxin

Az emberi és állati szervezetek által termelt epesavak az epében nem szabad állapotban, hanem glicinnel vagy taurinnal képzett savamidjaik (ú.n. páros epesavak) nátriumsói formájában fordulnak elő (2. ábra).

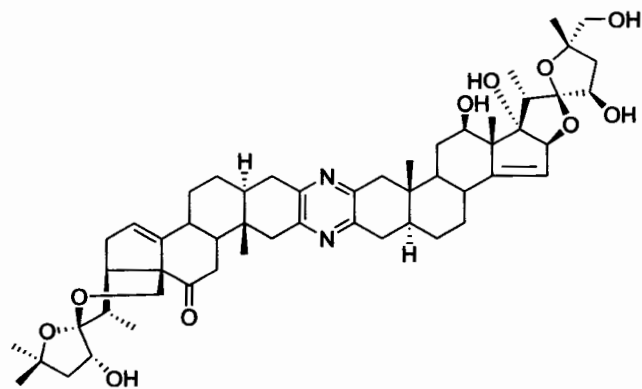


2. Ábra. A kólsav és a taurin által képzett „páros epesav”

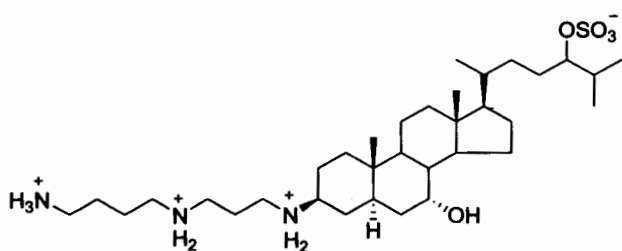
A cefalosztatinok egy pirazin egységet tartalmaznak, melyhez a heterociklus két oldalán egymástól kismértékben eltérő szerkezetű spirociklusos szteroid egységek kondenzálódnak. Különlegesen erős citosztatikus hatással rendelkeznek, sőt ez a hatás különbözik a monomerekétől. Leghatékonyabb képviselőjük a cefalosztatin 1, melyet egy tengeri féregből (*Cephalodiscus gilchristi*) izoláltak<sup>5</sup> (3. ábra).

A szqualamin egy szteroid-spermidin hibrid, melyet a tuskés cápa (*Squalus acanthias*) gyomorszővetéből izoláltak.<sup>6</sup> A vízóldékony vegyület egy természetes antibiotikum, amely hatásosnak bizonyult mind Gram(-), mind Gram(+)

baktériumok, mind pedig gombák és állati egysejtűek (protozoák) ellen is (4. ábra).



3. Ábra. Cefalosztatin 1



4. Ábra. Szqualamin

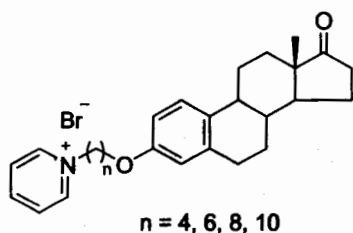
### 3. Szintetikus szteroid hibridek

#### 3.1. Ösztránvázis hibridek

Erre a vegyületcsoportra az előállított származékok nagy száma és változatossága jellemző. Bemutatásuk sorrendjét az szabja meg, hogy az ösztránvázis szteroid melyik gyűrűje vesz részt a hibridmolekula kialakításában.

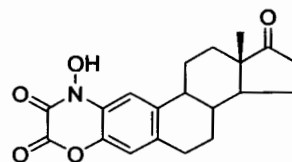
##### 3.1.1. A-gyűrűs származékok

Az ösztron 3-as helyzetű hidroxilcsoportja számos átalakítási lehetőséget kínál. Schönecker és munkatársai  $\omega$ -piridiniumalkil-éterek szintetizálták, amelyek jelentős antibakteriális és antiproliferatív hatást mutattak (5. ábra).<sup>7</sup>



5. Ábra. Ösztron-( $\omega$ -piridiniumalkil)-éterek

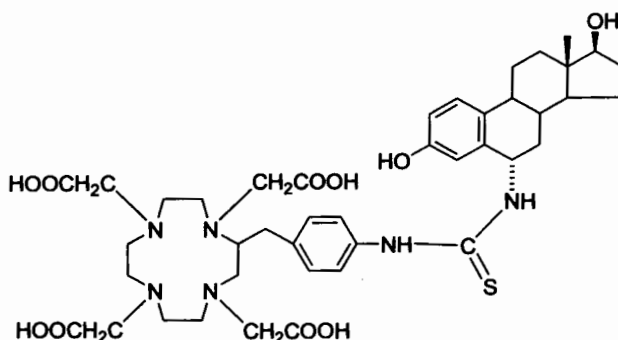
Szintén a Schönecker-kutatócsoportban állítottak elő új típusú gyűrűs hidroxámsavakat, amelyek az egyes növényi aglikonokban is előforduló benzoxazinok és az ösztron kombinációját jelentik (6. ábra).<sup>8</sup>



6. Ábra. Ösztron-[4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-2,3(4H)-dion]-hibrid

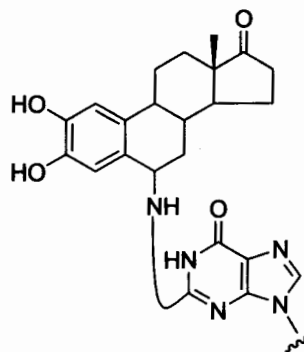
#### 3.1.3. B-gyűrűs származékok

Az ösztronszármazékok 6-os szénatomja – miután kitüntetett, benzil-helyzetű – viszonylag könnyen szubsztituálható. Ezt a lehetőséget aknázták ki a kutatók a következő két bemutatott példa esetében. Az 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav (DOTA) lantanidakkal stabil komplexek kialakítására képes. Banerjee és munkatársai ezen makrociklus származékát kapcsolták tiokarbamid egységen keresztül az ösztradiol 6-os szénatomjához,  $\alpha$ -térállásban. Létrehozták a hibrid <sup>177</sup>Lu-mal képzett komplexét, amely radioterápiás vegyületként nyerhet alkalmazást (7. ábra).<sup>9</sup>



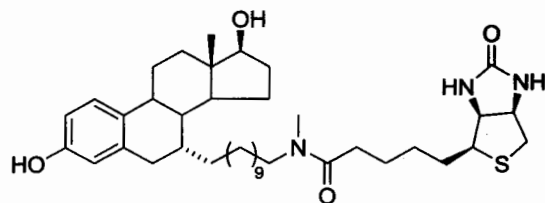
7. Ábra. Komplexképzésre alkalmas ösztradiol-módosított DOTA-hibrid

Shibutani és munkatársai majomvese-sejtek DNS-éhez kapcsoltak különböző ösztronszármazékokat.<sup>10</sup> A módosított DNS-ben a szteroid a 6-os helyzetű aminocsoportjával egy szintetikus dezoxinukleotidon keresztül kötődik a makromolekulához. Kimutatták, hogy az így létrehozott hibridek erősen mutagén tulajdonságúak (8. ábra).



8. Ábra. Ösztradiolon-DNS-hibrid

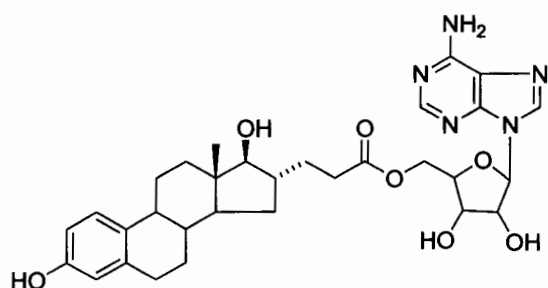
Szintén a B-gyűrűhöz, de a 7-es szénatomnál kapcsoltak biotint egy hosszú, savamidkötéseket is tartalmazó linkerrel keresztül Peterson és munkatársai. Megállapították, hogy a szteroid nagy mértékben aktiválja a géneexpressziót az élesztősejtekben (9. ábra).<sup>11</sup>



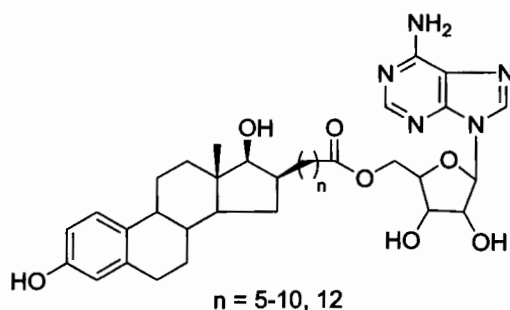
9. Ábra. Ösztradiol-biotin-hibrid

### 3.1.3. D-gyűrűs származékok

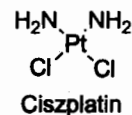
Nemcsak a DNS, hanem annak építőkövei felhasználásával is szintetizáltak szteroid-hibrideket. Az ösztradiol 16-os szénatomjához  $\alpha$ -térállásban különböző hosszúságú láncon keresztül kapcsolatt adenozint Poirier és munkatársai.<sup>12</sup> Az így nyert konjugátumok kölcsönhatásba léphetnek a 17 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim kötőhelyeivel (10. ábra). Ez az enzim katalizálja az ösztradiol-ösztron átalakulást az élő szervezetben.

10. Ábra. Ösztradiol-adenozin-hibrid (16 $\alpha$ -szubsztituált)

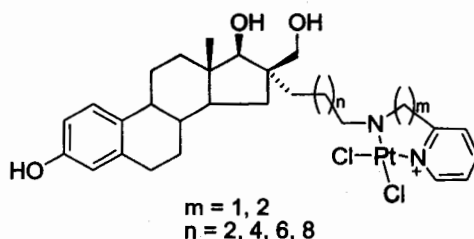
3.1.4.2. Ugyanezen kutatócsoportban előállították a fenti vegyület 16 $\beta$ -sorbeli, nagyobb szénatomszámú homológjait is.<sup>13</sup> Azt találták, hogy a sorozaton belül a nyolc metilén csoportot tartalmazó képviselő a leghatékonyabb inhibitora a 17 $\beta$ -HSD-1 enzimnek (11. ábra).

11. Ábra. Ösztradiol-adenozin-hibridek (16 $\beta$ -szubsztituált)

Egyes platina-alapú szerek rákellenes hatása jól ismert. Az ilyen származékok jellegzetes képviselője a ciszplatin, melyet mintegy 40 évvel ezelőtt fedeztek fel és ma is alkalmaznak tüdő-, petefészek-, here- és más ráktípusok kezelésére. A vegyület a DNS-molekulák guanin bázisainak N7-es helyzetéhez kötődik. Gagnon és munkatársai ösztron-platina(II)-hibrid vegyületeket állítottak elő, melyek hatékonyan mutatkoztak petefészek- és méhráksejtek ellen. Az ösztradiolhoz kapcsolódó linker azt a célt szolgálja, hogy a platínát kötő piridil-rész könnyebben hozzáférjen a DNS-hez (12. ábra).<sup>14</sup>

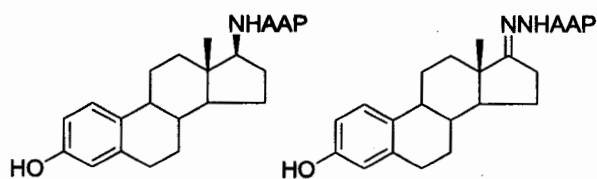


Ciszplatin

m = 1, 2  
n = 2, 4, 6, 8

12. Ábra. A ciszplatin és az ösztradiol-hibrid platina(II) komplexei

A 17-amino- és a 17-hidrazino-ösztronszármazékok számos aminosavval képzett hibridjeit állították elő enzimkatalitikus úton Yan és munkatársai.<sup>15</sup> Megállapították, hogy a hibridek kötődésének mértéke az ösztrogén receptorokhoz függ a beépített aminosav minőségétől (13. ábra).

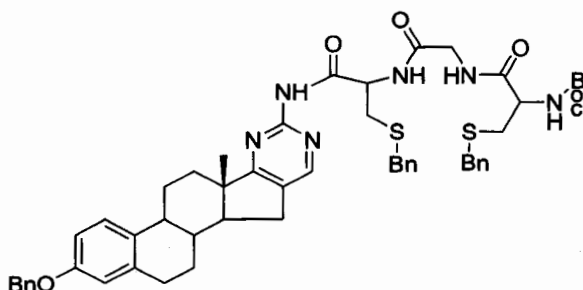


P = Z, Boc, Fmoc

AA = Ala, Leu, Phe, Asp(OBzl), Asp, Lys(Z)

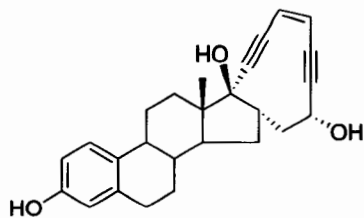
13. Ábra. Ösztronszármazékok és aminosavak hibridjei

Thiemann és munkatársai ösztrano[17,16-e]pirimidinekhez jutottak egy ösztronnól kiinduló négylépéses szintézissal eredményeként. A heterociklus aminosocportjához tripeptid egységet kapcsolnak a peptidkémiai szokásos módszerekkel.<sup>16</sup> A hibrid (14. ábra) a tripeptid rész révén <sup>186</sup>Re-mal komplexet képez, amely a származék radiodiagnosztikumként történő felhasználását teszi lehetővé.



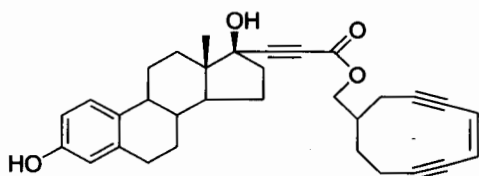
14. Ábra. A (Cys-Gly-Cys)-estra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-e]-2'-aminopirimidin védett származéka

3.1.4.6. Ismeretes, hogy az emlőráksejtek ösztrogén receptorokban gazdagok, valamint hogy az endiinek potenciális kettős gyök-prekursorokként citotoxikus hatást képesek kifejteni. Ezen felismerések alapján szintetizáltak De Clercq és munkatársai<sup>17,18</sup> ösztramicineket, amelyek az ösztradiol D-gyűrűjéhez kondenzáltan hordozzák a tíztagú, többszörösen telítetlen E-gyűrűt (15. ábra).



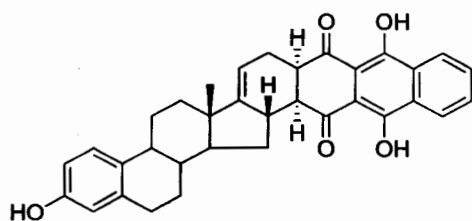
15. Ábra. Kondenzált D/E vázas ösztamicin

Jones és munkatársai az éndiin molekularészletet az ösztadiol 3-as, ill. 17-es szénatomjához kapcsolták.<sup>19</sup> A vegyületsorozat leghatékonyabb képviselője egy, a 17 $\alpha$ -eti-  
nil-ösztadiolból nyert észter (16. ábra) a humán ösztrogén receptor (hER $\alpha$ ) lebomlását váltja ki, és hatékonyan gátolja az ösztrogén-indukált transzkripciót a T47-D humán emlőráksejtekben.



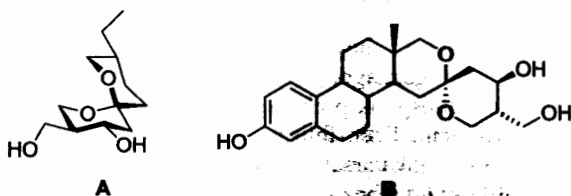
16. Ábra. Konjugált ösztamicin

Az antrakinon-alegység számos biológiailag hatásos természetes vegyület alkotórésze. Az antraciklin-alapú citotoxikumokban ezen alegység erős antineoplasztikus hatása révén képes a DNS-láncot hasítani. De Riccardis kutatócsoportja új ösztro-antrakinon hibrid, az ösztrarubicin (17. ábra) előállításáról számolt be. A nyolclépéses reakciósor kulcs lépésében Diels-Alder reakcióval kapcsolták a megfelelő módon előkészített szteroidot egy triciklusos epoxi-tetronhoz, amely az antracéndion molekularészlet szintonja.<sup>20</sup>



17. Ábra. Ösztrarubicin

A közelmúltban számoltunk be az ösztro-(talaromicin B)-hibridek szintéziséről és biológiai hatásvizsgálatáról.<sup>21,22</sup> A természetes előfordulása (-)-talaromicin B a mikotoxinok egyik képviselője. Egy D-szekosztroidból kiinduló, kulcs lépésként intermolekuláris hetero-Diels-Alder reakciót magában foglaló szintézisút során jutottunk a hibridvegyüle

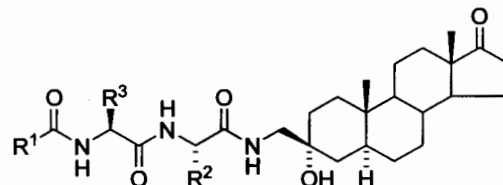


18. Ábra. (-)-Talaromicin B (A) és ösztro-(talaromicin B)-hibrid (B)

tekhez, amelyek leghatékonyabb tagja (18. ábra) a humán tüdőráksejtekkel szemben (A 549 sejt-sorozat) a rákterápiából ismert ciklofoszfamidval összemérhető citotoxikus hatást mutatott ( $ED_{50} = 23\mu\text{M}$ ).

### 3.2. Androsztánvázás hibridek

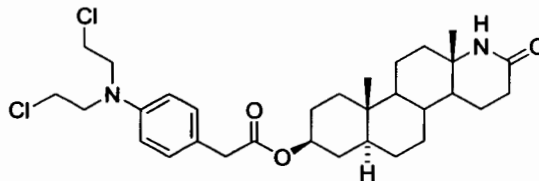
Poirier és munkatársai szilárd fázisú szintézissel olyan 5 $\alpha$ -androsztánvázás hibrideket állítottak elő, amelyek 3-as helyzetben peptidláncokat tartalmaznak.<sup>23</sup> A vegyületek hatékony inhibitorai a 17 $\beta$ -hidroxisztteroid-dehidrogenáz enzimnek (19. ábra).



R = Ph, Bn, iPr, iBu, hexil, Ph-propil

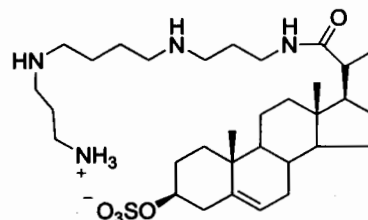
19. Ábra. 5 $\alpha$ -Androsztán-peptid-hibrid

Egy D-gyűrűben módosított, androsztánvázás laktám a szteroidkomponense a Papageorgiou és munkatársai által szintetizált vegyületeknek.<sup>24</sup> Az egereken tapasztalt leukémia-ellenes hatásért a {4-[bis(2-klóretil)amino]fenil}-ecetsav a felelős, míg a szteroid a hordozó szerepét tölti be (20. ábra).

20. Ábra. Egy módosított szerkezetű 5 $\alpha$ -androsztán-vázás laktám és a {4-[bis(2-klóretil)amino]fenil}-ecetsav észter

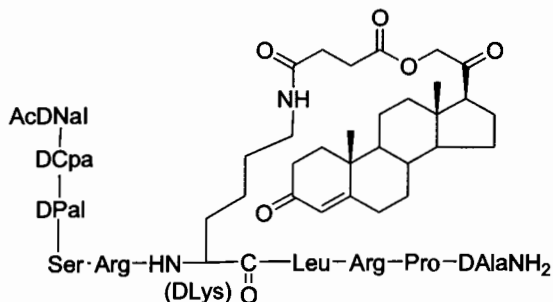
### 3.3. Pregnánvázás hibridek

A 2. pont alatt bemutatott szkvalamin a természetes előfordulási helyéről annak rendkívül alacsony koncentrációban történő előfordulása miatt kellő mennyiségben nem nyerhető ki, és szintézise is nehezen valósítható meg. Ezek a tények arra késztették Regent és munkatársait, hogy könnyen hozzáférhető szkvalamin-analagonokat állítsanak elő. Sikertült igazolniuk, hogy azok a pregnánvázás hibridek, amelyek a szkvalamin funkciós csoportjait „fordított” helyzetben hordozzák (szulfát a 3-as, spermidin savamid-kötésben a 21-es szénatomon; 21. ábra), szintén kedvező antimikrobiális hatással rendelkeznek.<sup>25</sup>



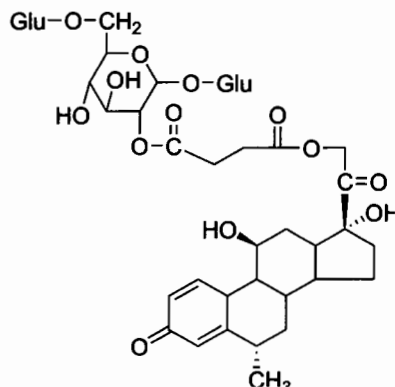
21. Ábra. 5-Pregnán-spermidin-hibrid

Ugyancsak a pregnén 21-es szénatomjához kapcsoltak oldalláncot Ratcliffe és munkatársai.<sup>26</sup> A vegyületben, amely nyújtott plazmafehérjekötő GnRH receptor antagonistá és progesztogén hatást fejt ki majmokon, egy [DLys<sup>6</sup>]GnRH analóg peptidet szukcinát linker köti a szteroidhoz (22. ábra).



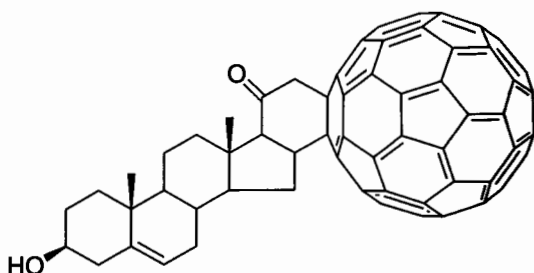
22. Ábra. (4-Androsztén-3,20-dion)-peptid konjugátum

Mehvar és munkatársai dextrán-metilprednizolon-szukcinát hibridet állítottak elő, amely a metilprednizolon makromolekuláris „prodrug”-ja ként működik patkány vér- és máj-lisosomákban (23. ábra).<sup>27</sup> Ugyancsak metilprednizolon a szteroidkomponense a Kannan és munkatársai által előállított makromolekuláris vegyületnek, amelyben egy dendrimer egység glutársavon keresztül kapcsolódik a 21-es szénatomhoz.<sup>28</sup>



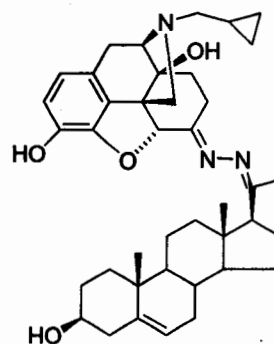
23. Ábra. Dextrán-(metilprednizolon-szukcinát)-hibrid

Kondenzált vázas szteroid-fullerén hibridek szintézisééről számoltak be Yang és munkatársai.<sup>29</sup> A pregnénvázon kiépített két új, konjugált helyzetű kettős kötés a szteroidot alkalmassá tette arra, hogy C<sub>60</sub>-nal Diels-Alder reakcióban kialakítható legyen a hibrid (24. ábra). Előzetes biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a szteroid-fullerén hibridek befolyásolják az A-549 ráksejtek életfolyamatait.



24. Ábra. 5-Pregnén-fullerén-hibrid

A pregnenolon-hidrazon és a naltrexon kondenzációs reakciójával állították elő Kolb és munkatársai a 25. ábrán bemutatott hibrid azint.<sup>30</sup> A szteroid-opiát hibrid azinok potenciális opioid agonisták vagy antagonisták.

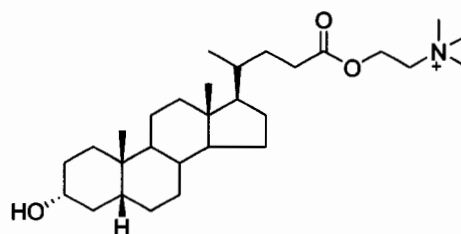


25. Ábra. 5-Pregnén-naltrexon-hibrid

### 3.4. Kolánvázás hibridek

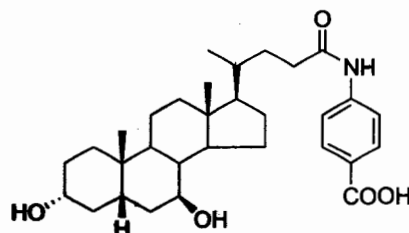
A kolánsav természetes előfordulása származékai, az epesavak a módosítási lehetőségek széles körét kínálják hidroxil- és karboxilcsoportjuk következtében. Tamminen és Kolehmainen összefoglaló munkájukban az epesavaknak a szupramolekuláris gazdamolekulák építőköveiként történő felhasználási lehetőségeit ismertetik.<sup>31</sup>

A litokolil-kolin egy epesav-acetil-kolin-hibrid, amely muszkarin-receptor antagonistá (26. ábra).<sup>32</sup>



26. Ábra. Litokólsav-acetil-kolin-hibrid

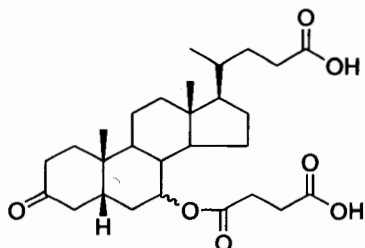
Tanszékünk szteroidkémiai kutatócsoportjában – korábbi japán eredmények<sup>33</sup> alapján – előállítottuk az urzodezoxikólsav-(4-aminobenzoesav)-hibridet (27. ábra).<sup>34,35</sup> A klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint a vegyület sikerrel alkalmazható a kontaminált vékonybél-szindróma diagnosztikájában. A vegyület savamid-kötésének hidrolízisé a bélben levő kóros baktériumok enzimeji katalizálják, a 4-aminobenzoesav a vizelettel kiürül és fotometriásan detektálható.



27. Ábra. Urzodezoxikólsav-(4-aminobenzoesav)-hibrid

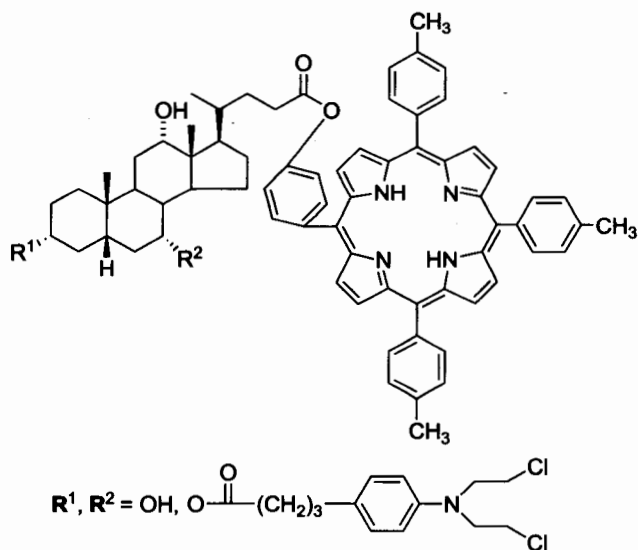
Bortolini és munkatársai többek között epesavak 7 $\alpha$ - és 7 $\beta$ -szukcinátjait (28. ábra) alkalmazták királis katalizátorként

szubsztituált fahéjsavak dioxiránnak történő aszimmetrikus epoxidálásában.<sup>36</sup>



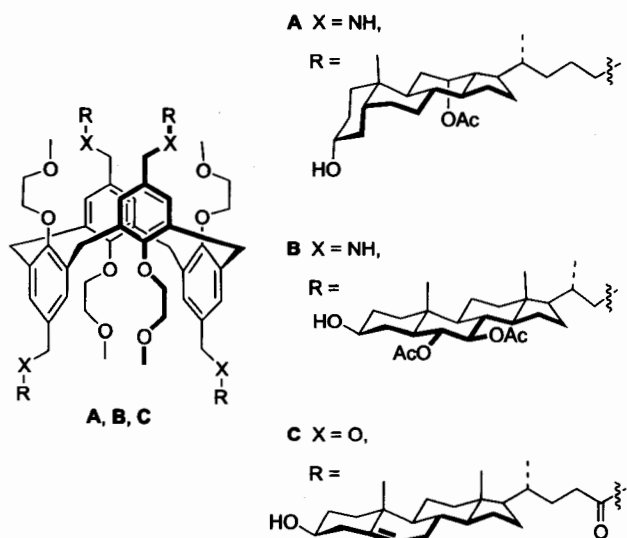
28. Ábra. 3-ketokolánsav-borostyánkősav-hibrid

Három különböző molekulából (porfirin, kólsav, klór ambucil) felépített hibridek előállításáról és vizsgálatáról számolnak be Mehta és munkatársai (29. ábra).<sup>37</sup> A vegyületek jelentős fény-indukálta nukleáz aktivitást mutatnak.



29. Ábra. Porphirin-kólsav-klórambucil-hibridek

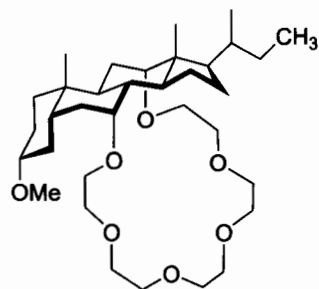
Olasz kutatók kalix[4]arén-szteroid-hibridek előállításáról számoltak be.<sup>38</sup> Szteroidkomponensként hidroxikolánsavakat, illetve azok származékait alkalmazták (30. ábra).



30. Ábra. Kalix[4]arén-(kolánsav-származék)-hibridek

Utóbbi ionoforok lipid kettősrétegen keresztüli  $Na^+$  transzportját szintén tanulmányozták.

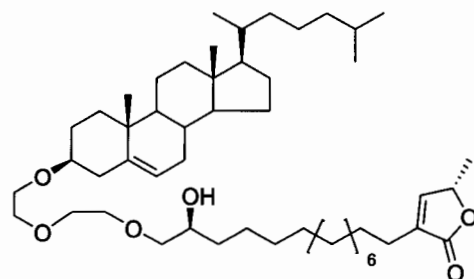
Ugyancsak a kationkötő-képességet vizsgálták Babu és Maitra az általuk előállított epesav-származék-lariát-éterek esetében (31. ábra).<sup>39</sup>



31. Ábra. Epesav-származék-lariát-éter

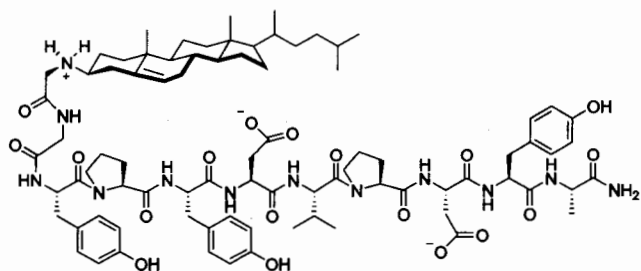
### 3.5. Kolesztánvázis hibridek

Jiang és munkatársai koleszterin-acetogénin hibridet szintetizáltak citosztatikus vizsgálatok céljából (32. ábra).<sup>40</sup>



32. Ábra. Koleszterin-acetogénin-hibrid

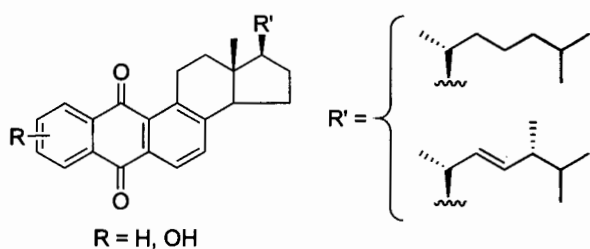
A Peterson-munkacsoport N-koleszterilglicin-végű szintetikus peptideket állított elő, amelyek képesek fehérjék hatékony bevitelére az emlősök sejtjeibe (33. ábra).<sup>41</sup>



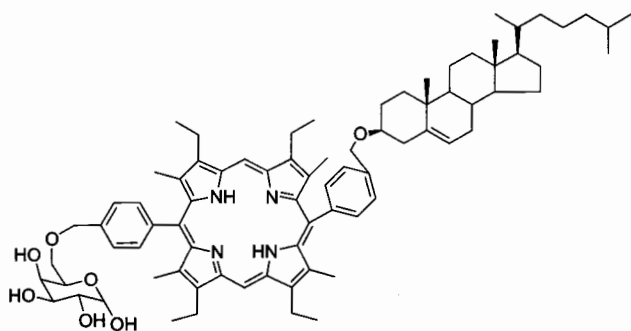
33. Ábra. Koleszterin-peptid-hibrid

A korábban bemutatott antrakinon-hibridek<sup>22</sup> mellett a de Riccardis-kutatócsoportban a koleszterin A-gyűrűjében módosított antrakinon-hibridek is előállításra kerültek (34. ábra).<sup>42</sup> Ezek a vegyületek is citotoxikus hatásukkal tűnnek ki.

Koleszterin-porphirin-galaktóz hármass hibrideket szintetizáltak Hombrecher és munkatársai (35. ábra), melyeket fény-szórásos és elektronmikroszkópiai módszerekkel vizsgálták.<sup>43</sup>

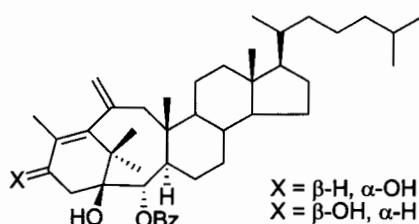


34. Ábra. Koleszterin-antrakinon-hibrid



35. Ábra. Koleszterin-porfirin-galaktóz-hibrid

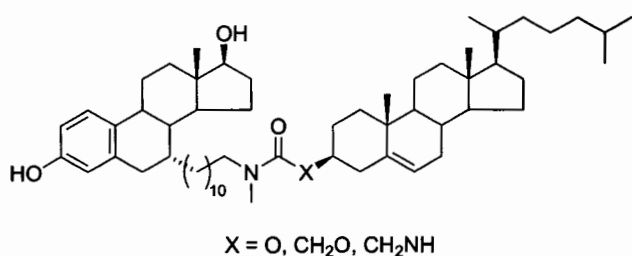
A bakkatin-III a taxol alapváza, melyet a Danishefsky-kutatócsoportban a koleszterinnel „ötvtözték”. A szintézis során a szteroid A-gyűrűjét felhasították, és kulcslépésként egy újszerű, intramolekuláris Heck-reakcióban alakították ki a hibridet (36. ábra)<sup>44</sup>.



36. Ábra. Koleszterin-(bakkatin-III)-hibrid

### 3.6. Vegyes szteroid-hibridek

A Peterson-munkacsoport számolt be olyan szubsztituált ösztradiol származékok szintéziséről, amelyek 7 $\alpha$ -helyzetű oldalláncához koleszterin vagy koleszterilamin kapcsolódik.<sup>45</sup> A vegyes szteroid-dimerek erősen kötődnek az ösztrogén receptorokhoz és a sejtplazma-membránokhoz (37. ábra).



37. Ábra. Ösztradiol-koleszterin-hibrid

A bemutatott példák jól szemléltetik, hogy a szteroid-hibridek változatos területeken nyerhetnek alkalmazást. Különös jelentőségüket az a tény adja, hogy számos képviseljük

figyelemre méltó citotoxikus hatást mutat. Az utóbbi években közzétett tudományos közlemények nagy száma is igazolja a jelentőségüket.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszöni Prof. Dr. L. F. Tietze (Georg-August-Universität, Göttingen) hasznos tanácsait, az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok pénzügyi támogatását (T-049366) és Ondré Dóra segítségét a kézirat összeállításában.

### Hivatkozások

- Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 324–334.
- Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128–4160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996–4028.
- Gnewuch, C. T.; Sosnovsky, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 829–1013.
- Salunke, D. B.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 813–847.
- Pettit, G. R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D. L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.; Krupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006–2007.
- Moore, K. S.; Wehrli, S.; Roder, H.; Rogers, M.; Forrest, J. N. Jr.; McCrimmon, D.; Zasloff, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1354–1358.
- Lange, C.; Holzhey, N.; Schönecker, B.; Beckert, R.; Möllmann, U.; Dahse, H.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3357–3362.
- von Scherlitz-Hoffmann, I.; Dubs, M.; Krieg, R.; Schönecker, B.; Kluge, M.; Sicker, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2345–2351.
- Banerjee, S.; Das, T.; Chakraborty, S.; Samuel, G.; Korde, A.; Venkatesh, M.; Pillai, M. R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4315–4322.
- Terashima, I.; Suzuki, N.; Itoh, S.; Yoshizawa, I.; Shibutani, S. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8803–8807.
- Hussey, S. L.; Muddana, S. S.; Peterson, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3692–3693.
- Poirier, D.; Boivin, R. P.; Bérubé, M.; Lin, S.-X. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 3183–3192.
- Qiu, W.; Campbell, R. L.; Gangloff, A.; Dupuis, P.; Boivin, R. P.; Tremblay, M. R.; Poirier, D.; Lin, S.-X. *FASEB J.* **2002**, DOI: 10.1096/fj.02-0026fje.
- Gagnon, V.; St-Germain, M.-È.; Descôteaux, C.; Provencher-Mandeville, J.; Parent, S.; Mandal, S. K.; Asselin, E.; Bérubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5919–5924.
- Yan, A.; Chan, R. Y. K.; Lau, W.-S.; Lee, K.; Wong, M.-S.; Xing, G.; Tian, G.; Ye, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5933–5941.
- Matsumoto, T.; Watanabe, M.; Mataka, S.; Thiemann, T. *Steroids* **2003**, *68*, 751–757.
- Wang, J.; De Clercq, P. J. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1898–1901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1749–1752.
- Meert, C.; Wang, J.; De Clercq, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2179–2182.
- Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Purohit, A.; Plourde II, G. W.; Huber, R. S.; Mathews, J. E.; Li, A.; Kilgore, M. W.; Buble, G. J.; Yancisin, M.; Brown, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3688–3695.
- De Riccardis, F.; Miao, D.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Casapullo, A. *Syn. J. Org. Chem.* **1998**, 1965–1970.
- Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, C.; Schuberth, I.; Rübeling, A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2644–2646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469–2470.
- Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel,

- T.; Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, C. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3755–3760.
23. Maltais, R.; Luu-The, V.; Poirier, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3101–3111.
24. Papageorgiou, A.; Nikolopoulos, S. S.; Arsenou, E. S.; Karaberis, E.; Mourelatos, D.; Kotsis, A.; Chrysogelou, E. *Chemotherapy* **1999**, *45*, 61–67.
25. Sadownik, A.; Deng, G.; Janout, V.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6138–6139.
26. Ratcliffe, K. E.; Fraser, H. M.; Sellar, R.; Rivier, J.; Millar, R. P. *Endocrinology* **2006**, *147*, 571–579.
27. Mehvar, R.; Dann, R. O.; Hoganson, D. A. *J. Control Release* **2000**, *68*, 53–61.
28. Khandare, J.; Kolhe, P.; Pillai, O.; Kannan, S.; Lieh-Lai, M.; Kannan, R. M. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 330–337.
29. Li, L.-S.; Hu, Y.-J.; Wu, Y.; Wu, Y.-L.; Yue, J.; Yang, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 617–621.
30. Kolb, V. M.; Hua, D. H.; Duax, W. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3003–3010.
31. Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules* **2001**, *6*, 21–46.
32. Cheng, K.; Khurana, S.; Chen, Y.; Kennedy, R. H.; Zimniak, P.; Raufman, J.-P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *303*, 29–35.
33. Takahashi, M.; Maeda, Y.; Tashiro, H.; Akazawa, F.; Okajima, M.; Yoshioka, S.; Matsugu, Y.; Toyota, K.; Masaoka, Y. *Scand. J. Gastroenterol.* **1991**, *26*, 577–588.
34. F. Kiss, Zs.; Wölfling, J.; Csáti, S.; Nagy, F.; Wittmann, T.; Schneider, Gy.; Lonovics, J. *Eur. J. Gastroenterol. Hepat.* **1997**, *9*, 679–682.
35. F. Kiss, Zs.; Wölfling, J.; Csáti, S.; Nagy, F.; Lonovics, J.; Schneider, Gy. *Orv. Hetil.* **1997**, *138*, 1255–1258.
36. Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Forlani, R.; Maietti, S.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5802–5806.
37. Mehta, G.; Muthusamy, S.; Maiya, B. G.; Sirish, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2421–2423.
38. Izzo, I.; Maulucci, N.; Martone, C.; Casapullo, A.; Fanfoni, L.; Tecilla, P.; De Riccardis, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5385–5391.
39. Babu, P.; Maitra, U. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2003**, *115*, 607–612.
40. Jiang, S.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *Chinese J. Chem.* **2002**, *20*, 1393–1400.
41. Martin, S. E.; Peterson, B. R. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 67–74.
42. De Riccardis, F.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Sodano, G.; D'Acquisto, F.; Carnuccio, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10871–10882.
43. Hombrecher, H. K.; Schell, C.; Thiem, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1199–1202.
44. Masters, J. J.; Jung, D. K.; Danishefsky, S. J.; Snyder, L. B.; Kyo Park, T.; Isaacs, R. C. A.; Alaimo, C. A.; Young, W. B. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 495–498, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 452–455.
45. Hussey, S. L.; He, E.; Peterson, B. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 415–418.

#### Steroid hybrids: new, effective compounds based on natural models

Steroids are biomolecules which occur widely in nature. They play key roles in the functioning of the human and animal organisms. Numerous representatives of this family of compounds can also be found in plants exhibiting diverse biological activity. The need to find effective drugs is rising steadily. One plausible solution is to combine two or more different molecules with different chemical and biological properties into one new "hybrid". The features of these new entities often differing from those of the original compounds. This idea is not new: nature uses this strategy too. As for examples, digitoxin, the conjugate bile acids, squalamin and cefalostatin are representative hybrids in which one moiety of the molecules is a steroid.

This review focuses on the structures of new steroid hybrids, the syntheses of which were recently reported. It discusses the compounds according to their basic steroid skeletons, with increasing carbon atom number; thus, hybrids of estranes, androstanes, pregnanes, cholanes and cholestanes are described. The occurrence, biological properties and possibilities for application are also mentioned, if relevant. The steroids and other molecules can form hybrids in different ways. The simplest way to synthesize a steroid hybrid is coupling through one of the functional groups of the

steroid; spacers are often used too. The molecules can bear condensed or shared rings.

Conjugates of androstanes with peptides are effective inhibitors of the enzyme 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. Because of its ability to permeate the cell membranes, estradiol frequently occurs in steroid hybrids. Estramycins, estrarubicin and hybrids with talaromycin B, adenosine or a Pt-binding side-chain represent this family of compounds. These derivatives mostly show high cytotoxicity. Estrogen-DNA adducts exhibit mutagenic specificity in mammalian cells.  $\omega$ -Pyridiniumalkyl ethers of estrone have antibacterial and antiproliferative properties. Opiate-pregnane hybrid azines are potential opioid agonists or antagonists. Bile acids are suitable building blocks of supramolecular hosts. The ursodeoxycholic acid (4-aminobenzoic acid) conjugate is a new diagnostic tool in the bacterial overgrowth syndrome. Bile acid-lariat ethers bind ions of alkali metals. Easily accessible squalamine analogues exert antimicrobial activity.

The examples chosen illustrate the structural diversity and the variety of possible applications of steroid hybrids, underlining the importance of this research field. This paper cites 45 references.