

УДК 547.475 : 541.69 : 547.466

© 1990 г.

ИНГИБИТОРЫ ЛИПОКСИГЕНАЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОЛИЕНОВЫХ КИСЛОТ

Заболотский Д. А., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П.

В обзоре приведена классификация ингибиторов липоксигеназ, рассмотрены их ингибиторная активность, механизм действия, специфичность и химический синтез, обсуждены перспективы использования для изучения процесса ферментативной трансформации и создания на их основе противоаллергических и противовоспалительных препаратов.

Библиография — 134 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	827
II. Ингибирование ферментативной окислительной трансформации полиеновых кислот	829
III. Различные классы ингибиторов липоксигеназ	830
IV. Химический синтез ингибиторов липоксигеназ	847
V. Заключение	858

I. ВВЕДЕНИЕ

Процесс ферментативной оксигенации эйкозаполиеновых кислот: арахидоновой ($5Z, 8Z, 11Z, 14Z$ -эйкозатетраеновой), дигоно- γ -линоленовой ($8Z, 11Z, 14Z$ -эйкозатриеновой) и тимнодоновой ($5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z$ -эйкозапентаеновой) представляет значительный интерес по ряду причин.

Он лежит в основе биосинтеза целого ряда биологически активных метаболитов — простагландинов (PG), тромбоксанов (TX), лейкотриенов (LT), липоксинов (LP), гепоксилинов (HX), различных гидроксикислот (HETE) и др. Кроме того, эта ключевая реакция метаболизма липидов интересна с точки зрения ее механизма, по-видимому уникального, не имеющего известных аналогов.

В настоящее время в значительной мере изучены два пути ферментативной трансформации полиненасыщенных кислот — циклооксигеназный, в котором под влиянием полиферментных комплексов происходит биосинтез простагландинов, тромбоксанов, простациклина (PGI_2), а также левугландинов (LG), и липоксигеназный путь, приводящий к образованию ациклических метаболитов: лейкотриенов, ряда гидроксикислот, в том числе липоксинов и т. д. (схема 1).

Механизм циклооксигеназного окисления и циклооксигеназные метаболиты подробно изучены и описаны в литературе [1—4]. В то же время продолжается активное исследование липоксигеназного метаболизма полиеновых кислот, в котором ключевую роль играют ингибиторы этого процесса. В настоящем обзоре рассматриваются, главным образом, ингибиторы биосинтеза липоксигеназных метаболитов и их антагонисты с точки зрения их биологической активности и химического синтеза.

Липоксигеназы (LO) составляют группу содержащих негемовое железо ферментов, широко распространенных в животных и растениях, катализирующих реакцию окисления $1Z, 4Z$ -пентадиеновой структуры в составе полиненасыщенных жирных кислот в 1 -гидроперокси- $2E, 4Z$ -пентадиеновую:

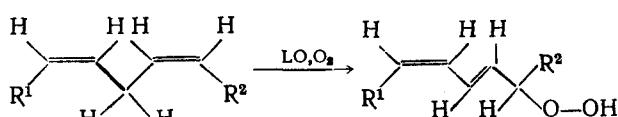
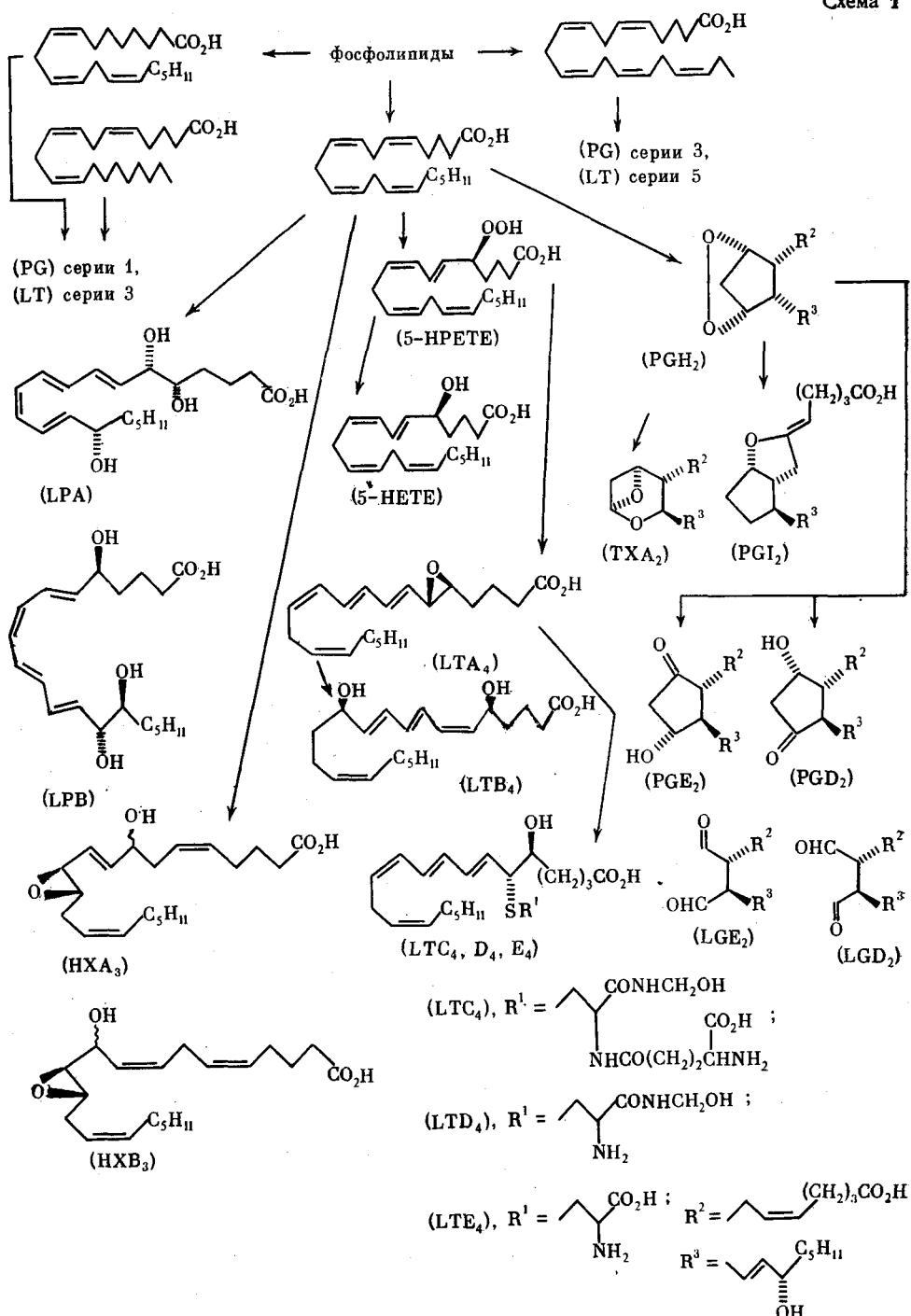


Схема 1



Липоксигеназное окисление полиеновых кислот может, в принципе, происходить по $2n-2$ углеродным положениям, где n — число Z метилен-разделенных двойных связей. Известные в настоящее время липоксигеназы включают 5-ЛО, участвующую в биосинтезе лейкотриенов (лейкоциты, картофель), 8-ЛО (кораллы, соевые бобы), 12-ЛО (тромбоциты, RBL, PMNL)¹ и 15-ЛО (ретикулоциты, эндотелиальные клетки, соевые бобы) [5, 6].

¹ RBL (rat basophilic leucemia cells) — базофильные лейкомийные клетки крыс; PMNL (polymorphonuclear leucocytes) — полиморфоядерные лейкоциты.

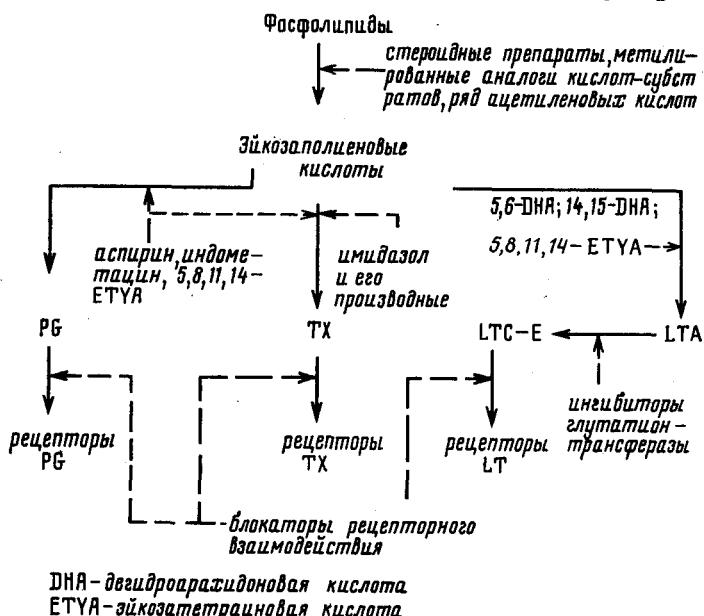
Интерес к липоксигеназным метаболитам связан с тем, что они играют ключевую роль в аллергических и воспалительных процессах. Так, пептидолейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) — мощные стимуляторы сокращения гладкой мускулатуры, на 2—3 порядка активнее гистамина [7]. Лейкотриен B_4 является активным хематоксическим агентом для полиморфоядерных лейкоцитов, вызывающим также увеличение сосудистой проницаемости и облегчающим миграцию клеток и плазмы во внесосудистое пространство [7]. Важную физиологическую роль играют по-видимому и липоксины, стимулирующие выделение супероксидиона и регулирующие иммунную активность лимфоцитов [8, 9] и гепоксилины — потенциальные природные регуляторы высвобождения инсулина [10].

Исследование липоксигеназного окисления полиеновых кислот будет способствовать лучшему пониманию физиологической роли ациклических эйказаноидов, а также патогенеза вызываемых ими нарушений. Перспективным подходом к решению данной проблемы является использование ингибиторов ферментативной трансформации кислот-субстратов для изучения ее механизма. Поиск новых ингибиторов ферментов каскада арахидоновой кислоты связан также с разработкой на их основе противоаллергических и противовоспалительных лекарственных препаратов и представляет поэтому непосредственный практический интерес.

II. ИНГИБИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОЛИЕНОВЫХ КИСЛОТ

Высвобождение, ферментативная трансформация кислот предшественников в их метаболиты и реализация биологической активности последних — сложный многостадийный, взаимосвязанный процесс; регуляция которого может осуществляться на различных уровнях (схема 2).

Схема 2



Так, стероидные препараты блокируют высвобождение эйказаполиеновых кислот, ингибируя фосфолипазу A_2 , препятствуя тем самым всему дальнейшему каскаду их ферментативных превращений [11, 12]. Известными ингибиторами биосинтеза циклических эйказаноидов являются аспирин и индометацин [13, 14]. Нарушение этими соединениями баланса кислот-субстратов приводит к увеличению синтеза лейкотриенов [15]. Способностью селективно подавлять синтез TXA_2 обладает имидазол и его производные [16—18]. Весьма интересными ингибитора-

ми ферментативной трансформации полиненасыщенных кислот являются близкие к ним по структуре соединения, в том числе их ацетиленовые аналоги [19—31], кислоты различным образом модифицированные по метиленовым группам [32—34] и углеродному скелету [35—39].

Регуляция биологических эффектов, вызываемых эйкозаноидами, может также быть достигнута при помощи блокаторов рецепторного взаимодействия — аналогов PG, TX, LT и других метаболитов [40—43], действующих как их антагонисты.

Приведенная схема 2, однако далеко не полностью характеризует проблемы фармакологической регуляции каскада арахидоновой и других эйкозаполиеновых кислот. Так, мы имеем каскад ферментативных реакций, в котором аналог субстрата одного фермента является одновременно аналогом продукта другого фермента. Поэтому одно и то же соединение может выступать в качестве ингибитора различных ферментов каскада, проявляя при этом различную специфичность и активность.

Так как реакция ферментативной трансформации кислот-субстратов в их метаболиты — это окисление кислородом, то в качестве ее ингибиторов были описаны многие антиоксиданты [44—46].

Важную группу составляют вещества, способные к образованию хелатных комплексов с железом, входящим в состав активного центра липоксигеназ [47—49].

Многочисленные азотсодержащие соединения: производные бензола с азотсодержащими заместителями, азотистые моноциклические и конденсированные гетероциклы также известны как ингибиторы ферментов каскада арахидоновой кислоты [50—52].

Таким образом, в настоящее время получены многочисленные ингибиторы окисления эйкозаполиененасыщенных кислот различной химической структуры и действующие на различных уровнях ферментативного каскада от высвобождения кислот-предшественников до метаболических превращений самих эйкозаноидов.

Ингибиторы липоксигеназ являются ценными средствами изучения функционирования этих ферментов, установления их субстратной специфичности, структуры активного центра, природы катализического акта и др. Понимание этих процессов в свою очередь позволяет рационально конструировать структуры соединений, которые могли бы быть использованы в качестве потенциальных противовоспалительных и противоаллергических лекарственных препаратов.

III. РАЗЛИЧНЫЕ КЛАССЫ ИНГИБИТОРОВ ЛИПОКСИГЕНАЗ

1. Аналоги полиеновых кислот-субстратов

Важным классом ингибиторов ферментативного окисления природных эйкозаполиеновых кислот являются соединения, близкие к ним по структуре. Подобные аналоги кислот-субстратов способны связываться с активным центром фермента, но либо (в силу тех или иных особенностей структуры) неспособны трансформироваться в биологически активные метаболиты, что приводит к конкурентному ингибированию, либо инактивируют активный центр фермента, лишая его способности трансформировать природные субстраты. В настоящее время синтезированы и исследованы в качестве ингибиторов липоксигеназ различные эйкозаполиененасыщенные соединения, кислоты, содержащие тройные или кумулированные двойные связи [53, 54], с метиленовыми группами, замещенными гетероатомами (серой) [32, 33], определенным образом модифицированные по углеродному скелету [35—39].

Накоплен значительный экспериментальный материал о способности ацетиленовых и алленовых кислот ингибировать ферменты каскада арахидоновой кислоты. Первые сообщения об ингибиторной активности 5,8,11,14-эйкозатетраиновой кислоты — ацетиленового аналога арахидоновой кислоты появились в 60—70 гг. [13]. В последующие годы различными группами исследователей была проведена значительная работа по

Ацетиленовые и алленовые аналоги кислот-субстратов

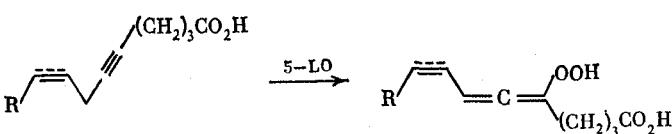
Название	Структурная формула	Ингибиторная активность	Ссылки
5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота (5,8,11,14-ETYA) (I)		Циклооксигеназа (CO) 5-LO, 12-LO, 15-LO	[19—24]
4,7,10,13-эйкозатетраиновая кислота (4,7,10,13-ETYA) (II)		12-LO	[24, 25]
5,6-дегидроарахидоновая кислота (5,6-DHA) (III)		5-LO	[53, 54]
4,5-дегидроарахидоновая кислота (4,5-DHA) (IV)		5-LO	[53, 54]
8,9-дегидроарахидоновая кислота (8,9-DHA) (V)		Слабый ингибитор CO ($IC_{50}^* = 50 \text{ мКМ}$)	[28, 29]
11,12-дегидроарахидоновая кислота (11,12-DHA) (VI)		CO	[28, 29]
14,15-дегидроарахидоновая кислота (14,15-DHA) (VII)		15-LO, CO	[28, 29]
5,11,14-эйкозатрииновая кислота (VIII)		12-LO	[30]
5,8,14-эйкозатрииновая кислота (IX)		12-LO	[30]
5,8,11,14-генэйкозатетраиновая кислота ($C_{21:4}$) ** (X)		12-LO	[24]
4,7,10,13-генэйкозатетраиновая кислота ($C_{21:4}$) (XI)		Глутатион трансферазы	[31]
4,7,10,13-нонадекатетраиновая кислота ($C_{19:4}$) (XII)		Глутатион трансферазы	[31]
6,9,12,15-докозатетраиновая кислота ($C_{22:4}$) (XIII)		12-LO	[25]

Таблица 1 (окончание)

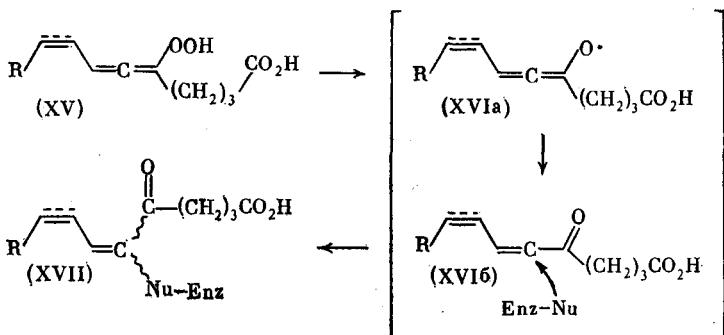
Название	Структурная формула	Ингибиторная активность	Ссылки
7,10,13,16-докозатетраиновая кислота ($C_{22:4}$) (XIV)		12-LO	[25]

* IC_{50} — концентрация ингибитора, вызывающая 50%-ную потерю ферментативной активности;
** $C_{n:m}$ — n — число углеродных атомов, а m — число кратных (тройных) связей.

синтезу аналогичных ацетиленовых жирных кислот, часть которых, как было показано, являются селективными ингибиторами различных липоксигеназ (табл. 1) [19—31]. Многими авторами исследован механизм ингибирования ацетиленовыми кислотами (5,6-DHA и др.) 5-липоксигеназы [26], включающий образование в качестве интермедиата алленовой гидроперекиси:



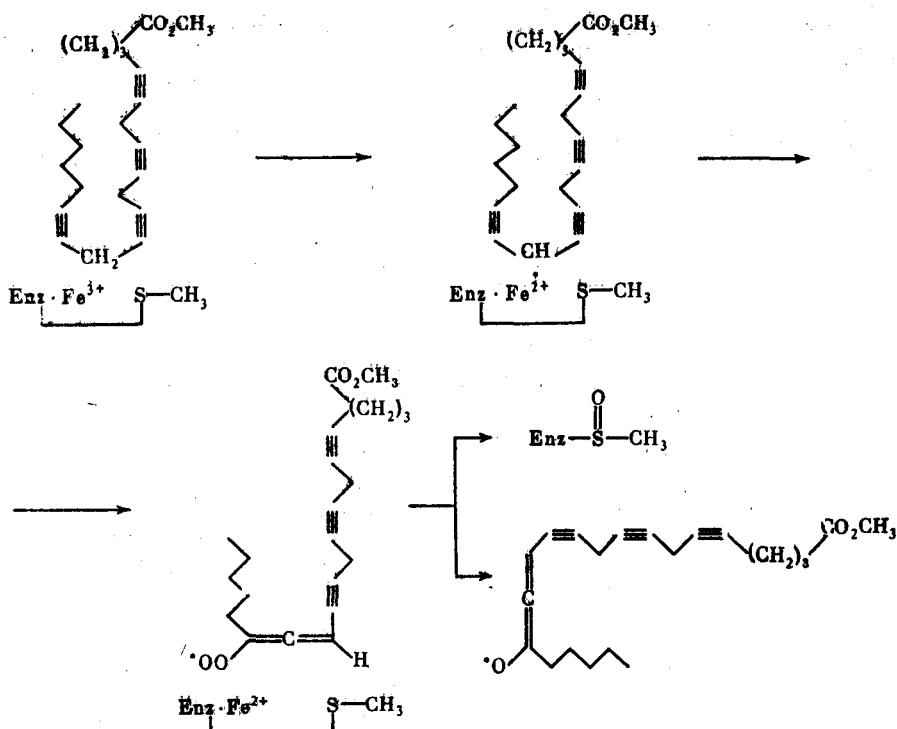
Образующаяся в результате окисления ингибитора нестабильная алленовая гидроперекись разлагается с образованием свободных радикалов необратимо инактивирующих активный центр фермента. Однако высказываются различные мнения относительно точной природы этого акта. Так, авторы работ [7, 55, 56] утверждают, что гомолиз интермедиата (XV) приводит к активному радикальному продукту, который атакуется нуклеофилом активного центра 5-липоксигеназы с образованием ковалентной связи кислота — фермент:



Рапопорт и соавт. [21, 22] на основе экспериментов с метиловым эфиром [^{14}C] 5,8,11,14-эйкозатетраиновой кислоты и 15-LO ретикулоцитов постулировали, что последний действует как сусицидальный субстрат за счет окисления метионина в активном центре:

Авторы [21], таким образом, рассматривают инактивацию 15-LO 5, 8, 11,14-ETYA как процесс, полностью аналогичный инактивации этого фермента продуктом его действия — гидропероксикислотой, однако, с тем существенным отличием, что инактивация ацетиленовой кислотой происходит в результате каждого акта трансформации субстрата.

Следует отметить, что обе предлагаемые схемы исходят из образования винильной гидроперекиси (XV), что хорошо согласуется с тем, что 4,5-дегидроарахидоновая кислота (4,5-DHA) — алленовый изомер 5,6-DHA, является сильным ингибитором 5-LO [53, 54].



Инактивация липоксигеназ ацетиленовыми и алленовыми кислотами зависит от времени инкубации с ингибитором и необратима, так как ни сильное разбавление исследуемой системы, ни последующее добавление избытка субстрата (50 : 1) не позволяли восстановить активность фермента [21].

Действие ацетиленовых аналогов природных жирных кислот как ингибиторов и их специфичность определяются количеством и положением тройных связей. Несмотря на очевидные различия в пространственной структуре кислот-субстратов и соответствующих им полининовых кислот [50], замена определенных двойных связей приводит, как правило, к ингибированию ферментативной трансформации именно по этим положениям. Так, очевидным недостатком 5,8,11,14-ЕТУА (I) является ее неспецифичность, так как она примерно в равной степени инактивирует как циклооксигеназу, так и ряд липоксигеназ [30].

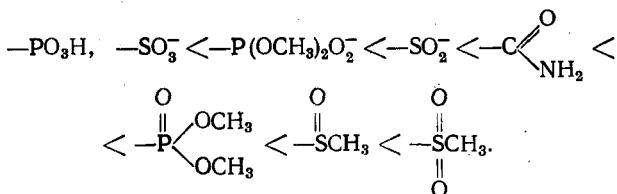
В настоящее время синтезирован ряд тетраиновых кислот с иным расположением тройных связей, чем в природных кислотах и другим числом углеродных атомов, проявляющих значительную селективность [24, 25]. Так, 4,7,10,13-эйказатетраиновая кислота (II) и 5,8, 11, 14-генэйказатетраиновая кислота (X) ингибируют 12-липоксигеназное окисление арахидоновой кислоты до 12-НРЕТе без существенного влияния на циклооксигеназное окисление до TXB₂ в тромбоцитах человека [24]. Для 4,7,10,13-ЕТУА экспериментально определены IC₅₀ в отношении 12-липоксигеназы и циклооксигеназы, составляющие 7,8 мкМ и 100 мкМ соответственно [25]. Очевидно, кислоты (II) и (X) могут служить избирательными модуляторами 12-липоксигеназного окисления в тромбоцитах и других тканях.

Синтезированы также другие полининовые кислоты, в частности, 6,9,12,15-докозатетраиновая кислота (XIII) и 7,10,13,16-докозатетраиновая кислота (XIV), достаточно избирательно ингибирующие 12-ЛО (IC₅₀ CO/IC₅₀ LO : 336,8 для (XIII) и 333,3 для (XIV)) [25]. Не исключено, однако, что механизм действия ацетиленовых кислот (II), (X), (XIII), (XIV) является иным, чем у 5,8,11,14-ЕТУА. Так, существуют данные [31], что 4,7,10,13-генэйказатетраиновая (XI) и 4,7,10,13-нен-

адекатетраиновая кислоты (XII) блокируют образование SRS² путем ингибиции глутатион-трансферазы, т. е. на более позднем этапе биосинтеза.

Таким образом, рассмотренные ацетиленовые и алленовые ингибиторы являются необратимыми ингибиторами ферментативной трансформации природных полиеновых кислот в их метаболиты, так как действуют как сусиаидальные субстраты, оксигенация которых связана с необратимой потерей ферментативной активности.

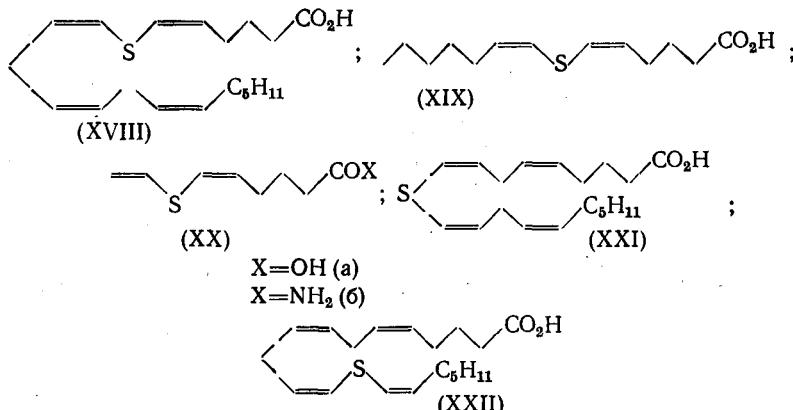
Полиненасыщенные кислоты способны встраиваться в фосфолипиды клеточных мембран, что значительно снижает их активность как ингибиторов липоксигеназного окисления *in vivo*, так как фосфолипиды не являются субстратами липоксигеназ. Получен ряд аналогов 5,6-DHA (3), содержащих иные функциональные группы вместо карбоксильной. Скорость инактивации 5-LO при аэробной инкубации возрастала при этом в следующем порядке:



Ингибирирование 5-LO этими производными 5,6-DHA по мнению авторов [26], указывает на то, что для связывания кислоты с ферментом не обязательно наличие анионной группы типа карбоксильной.

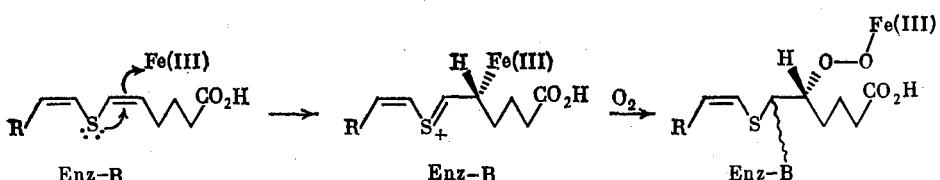
Так как механизм катализитического действия липоксигеназ включает в качестве первого этапа отщепление атома водорода от *бис*-аллильной метиленовой группы (C(7), C(10), C(13) для арахидоновой кислоты), то модификация этих положений, делающая невозможной эту стадию ферментативного катализа открывает широкие возможности для создания конкурентных и неконкурентных ингибиторов, имеющих структуру кислот-субстратов с видоизмененными метиленовыми группами. Подобная модификация может достигаться либо путем введения в эти положения гетероатомов (серы) [32, 33], либо заменой атомов водорода, способных к отщеплению различными заместителями [21], а также превращением их в часть кольцевых систем [38, 39, 57, 58].

В 1985 г. Кори и соавт. синтезирована и исследована в качестве потенциальных ингибиторов серия полиеновых кислот, содержащих атомы серы в положениях первичной атаки ферментом физиологических субстратов [31—33]. Показано, что инкубация 5-LO из RBL-1 с соединениями (XVIII)—(XX) приводит к необратимой инактивации фермента, причем прослеживается зависимость инактивации от времени.



² SRS — (slow reacting substance) — медленно реагирующее вещество.

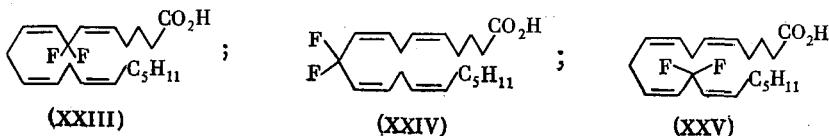
Предложен механизм ингибирования 5-ЛО кислотами (XVIII)–(XX) [32]. Эти соединения не содержат способного к отщеплению протона в положении 7, но электронодонорная способность тиадивинильного фрагмента по мнению авторов [32] достаточно высока для того, чтобы мог произойти прямой перенос электрона на Fe(III) в активном центре фермента, после чего может происходить окисление:



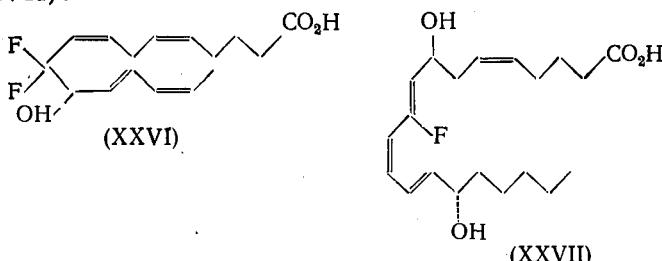
Образующийся в результате окисления интермедиат, атакуется акцептором протона B^- в активном центре, что приводит к ковалентному связыванию ингибитора [32, 33] и служит причиной необратимой инактивации фермента. Было также исследовано действие тиакислот (XVIII)–(XX) на циклооксигеназу (выделенную из семенников крыс), в отношении которой кислоты (XVIII)–(XX) проявили свойства конкурентных ингибиторов [32].

Авторами [33] также описаны синтезы 10-тиаарахидоновой (XXI) и 13-тиаарахидоновой кислоты. В соответствии с предложенным механизмом было бы разумно ожидать, что 13-тиакислота (XXII) окажется необратимым ингибитором 15-ЛО. Это предположение было экспериментально подтверждено для 15-ЛО [31], что также вполне согласуется с механизмом и субстратной специфичностью фермента.

В качестве ингибиторов, модифицированных по бис-аллильной метиленовой группе, были также исследованы дифтороаналоги арахидоновой кислоты (XXIII)–(XXV) [34, 59]:

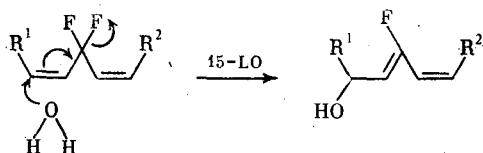


На основании близости ван-дер-ваальсовых радиусов водорода и фотопа было бы логично ожидать, что соединения (XXIII)–(XXV) окажутся либо субстратами, либо (из-за неспособности фермента к гомолитическому разрыву связи C–F) специфичными конкурентными ингибиторами различных LO. 10,10-Дифтороарахидоновая кислота (XXIV) исследована в качестве субстрата циклооксигеназы и 15-липоксигеназы соевых бобов [59]. В первом случае происходила трансформация кислоты (XXIV) в 10,10-дифторо-11-НЕТЕ (XXVI) и 10-фторо-8S,15S-ди-НЕТЕ (XXVII). Циклизация в PG не наблюдалась. Инкубация той же кислоты с 15-ЛО соевых бобов приводила к образованию 10-фторо-8S,15S-ди-НЕТЕ (XXVII):



Постулируется механизм образования НЕТЕ (XXVI) и (XXVII) как S_N с общеосновным катализом, движущей силой которого является об-

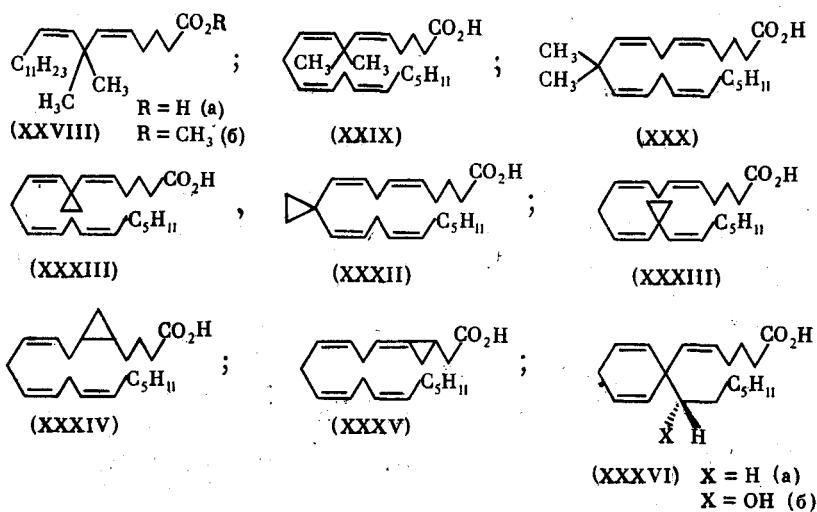
разование стабильной фтородиеновой системы [59]:



Исследования кислот (XXIII) и (XXV) в качестве ингибиторов 5-ЛО и 15-ЛО соответственно не проводились [59].

Рассмотренный подход к созданию ингибиторов связан также с модификацией углеродного скелета кислот-субстратов, для которого не всегда возможно четкое разграничение модификации собственно метиленовых групп и более общих изменений структуры.

Синтезированы многочисленные аналоги арахидоновой кислоты, в которых метиленовые положения, подвергающиеся атаке в природных кислотах, либо блокированы алкильными заместителями, либо являются частью кольцевых циклопропановых структур — конкурентные ингибиторы липоксигеназ (соединения (XXVIII)–(XXXIII)).



Кислота (XXVIIIa) в концентрации 50 мкМ ингибировала 5-ЛО клеток RBL-1 и PMNL человека на 43 и 26% соответственно; ее метиловый эфир был несколько активнее, ингибируя тот же фермент на 74 и 50% соответственно [36]. Действие данного ингибитора было селективным, так как в этой концентрации не наблюдалось ингибирования ни 12-ЛО, ни циклооксигеназы [36].

гем-Диметильные производные арахидоновой кислоты (XXIX) и (XXX) также оказались довольно слабыми ингибиторами 5-ЛО (табл. 2). Однако все кислоты (XXVIIIa)–(XXX) — сильные ингибиторы биосинтеза LT [23].

Таблица 2
Ингибиторная активность *гем*-диметильных аналогов арахидоновой кислоты [37]

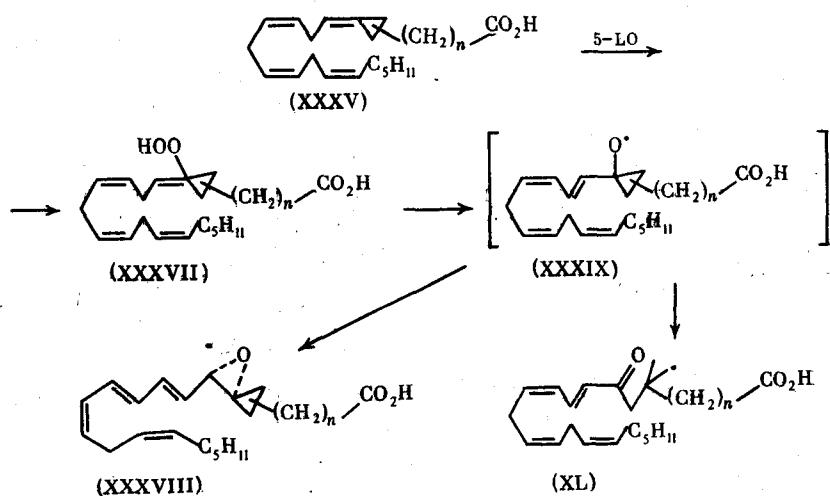
Соединения	Ингибирование биосинтеза, % при 10 мкМ	5-ЛО ингибирование, % 100 мкМ	Циклооксигеназа, IC ₅₀ , мкМ	Фосфолипаза A ₂ , %
(XXVIIIa)	100	56	1000	100 (14)
(XXIX)	100 (1–3)	66 (68)	225	100 (14)
(XXX)	98	42	13	100 (14)

Примечание. В скобках указаны значения IC₅₀.

Таким образом, представляется, что соединения (XXVIII)–(XXX), блокируют образование LT не за счет ингибиции 5-LO, а главным образом путем ингибиции фосфолипазы A₂ [37].

Блокирование бис-аллильных положений эйкозаполиеновых кислот путем введения этаногруппы в виде циклопропанового кольца [38, 39], позволяет по мнению авторов не только достигнуть поставленной цели, но и повысить жесткость и стабильность углеродного скелета арахидоновой кислоты и обеспечить, тем самым, большую биологическую активность [38]. Осуществляются исследования этеноарахидоновых кислот на ингибиторную активность [39]. Показано, что 7-этаноарахидоновая кислота (XXXI) является слабым ингибитором 5-LO (34% ингибиции при 100 мкМ) [60].

Синтезирован ряд метиленциклических аналогов арахидоновой кислоты (XXIV), (XXXVa) [57, 60]. Предполагается, что кислоты (XXXVa, б) способны трансформироваться под действием 5-LO в НРЕТЕ-подобный гидропероксид (XXXVII), который может вызывать инактивацию фермента различными путями [57]:



Ферментативное дегидрирование приводит к реакционноспособному оксаспиропентановому аналогу LTA₄ (XXXVIII). Дополнительное напряжение углеродного скелета, вносимое циклопропановым кольцом и дополнительная циклопропилкарбенильная стабилизация карбониевого иона, образующегося при раскрытии эпоксида (XXXVIII), приводит к образованию в активном центре фермента промежуточного продукта, способного связываться с содержащимися в нем нуклеофилами. Альтернативное превращение гидроперекиси (XXXVII) в интермедиат (XXXIX) по гомолитическому механизму приводит к еону (XL) путем фрагментации циклопропанового кольца. Еон (XL) также способен необратимо инактивировать фермент путем связывания с нуклеофилом [57]. Сравнение способности соединений (XXXVa) и (XXXVb) ингибировать синтез лейкотриенов позволило бы также определить предпочтительную конформацию кислоты-субстрата для связывания с ферментом, так как указанные соединения можно рассматривать как фиксированные в определенной ориентации относительно 5,6-двойной связи конформеры C(1)–C(4) карбоксильной цепи арахидоновой кислоты [29]. Кислота (XXIV), как было показано, неактивна в качестве ингибитора 5-LO [60].

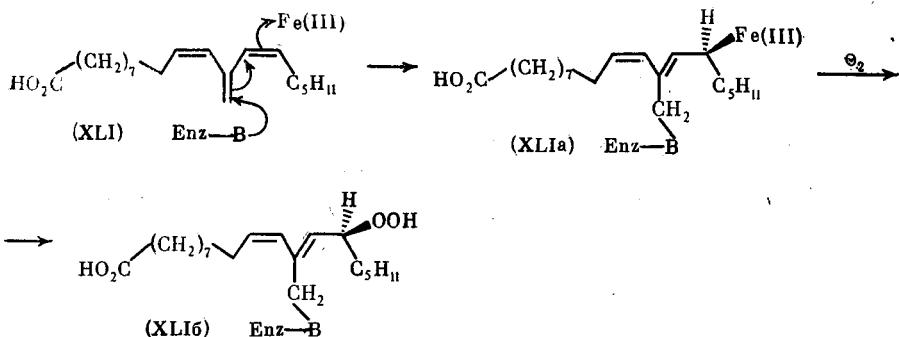
По аналогии с гем-диметильными [35, 36] и циклопропановыми [38, 39, 57, 60] аналогами эйкозаполиеновых кислот предложены 1,1-дизамещенные-2,5-циклогексадиены (XXXVIa, б) [58].

Соединение (XXXVIa) ингибировало 5-LO из RBL-1 ($\text{IC}_{50}=120$ мкМ) и в меньшей степени циклооксигеназу ($\text{IC}_{50}=150$ мкМ). Введение гид-

роксильної группи в С(15) позволило значително усилити активність даної структури як інгібтора 5-LO ($IC_{50}=6$ мкМ) при неизменній активності относительно циклооксигенази.

В 1986 р. [31, 61] синтезирована 12-метилен-10Z,13Z-нонадекадиеновая кислота (XL1) — необратимый ингибитор 15-липоксигеназы соевых бобов. Инкубация кислоты (XL1) с ферментом приводила к зависящей от времени инактивации. Кинетические характеристики близки к таковым при инкубации 13-тиаарахидоновой кислоты (XXII) и 15-LO соевых бобов [61].

Предложен следующий механизм инактивации:



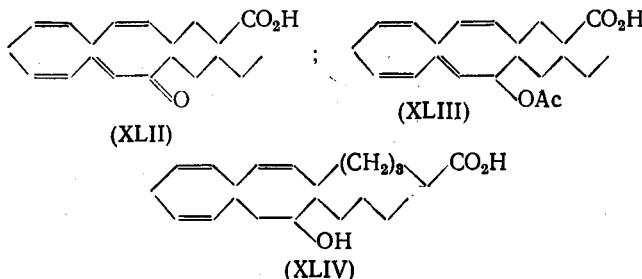
По мнению авторов [31, 61] активность данного ингибитора также связана с отсутствием способного к отщеплению кислорода, при одновременной способности активироваться в активном центре LO с образованием интермедиатов, атакующих и ковалентно связывающих с определенными функциональными группами активного центра.

2. Аналоги липоксигеназных метаболитов

Одним из рациональных подходов к получению ингибиторов липоксигеназ наряду с созданием различных модифицированных кислот-субстратов является использование аналогов липоксигеназных метаболитов (лейкотриенов, гидроксикислот и др.).

Так, в 1980 г. Вандерхое́к и соавт. сообщили, что 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (15-НЕТЕ) является ингибитором 5-LO [62] и 12-ЛО [63]. Эти данные послужили основой для разработки целого класса ингибиторов липоксигеназ.

С помощью объемных компьютерных моделей подобран, синтезирован и исследован на биологическую активность ряд аналогов 15-НЕТЕ:

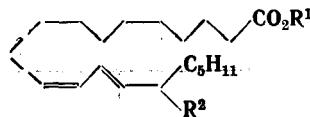


Все модификации непосредственно 15-гидроксигруппы приводили к снижению активности. Так, 15-кето-(XLII) и 15-ацетокси-(XLIII) аналоги имели IC_{50} (RBL-1; 5-LO) 26 и 17 мкМ соответственно в сравнении с 7,3 мкМ для 15-НЕТЕ. Удлинение углеродной цепи на 2 атома (соединение (XLIV)) также снижало активность.

Установлено, что аналоги 15-НЕТЕ, содержащие 5Z,8Z-диеновую систему ингибируют 5-ЛО, действуя как альтернативные субстраты [64], после чего начался поиск соединений — ингибиторов, лишенных этой структуры. Прототип этой серии — 15-гидрокси-11Z,13E-эйкозадиеновая

Таблица 3

Ингибиторная активность производных 15-HEDE [64]



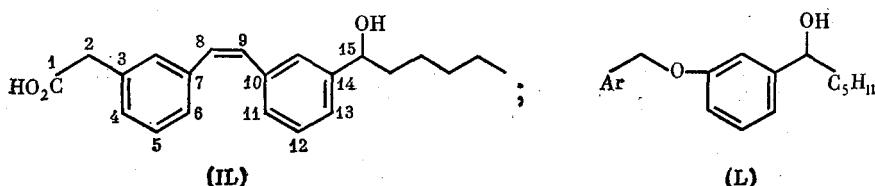
Соединение	R ¹	R ²	IC ₅₀ , мкМ
(XLV) 15 S	OH	OH	26
(XLVI) 15 S	OH	OAc	76
(XLVII)	OH	=O	55
(XLVIII)	OH	H	73

кислота (15-HEDE) — сравнительно слабый ингибитор 5-LO ($IC_{50} = 26$ мкМ) [64].

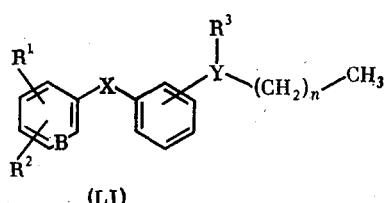
Стереохимия 15-гидроксигруппы, по-видимому, несущественна для ингибирования, т. к. природный S-изомер и [64] рацемическая 15-HEDE не различались по активности (табл. 3). Ацетилирование и окисление гидроксигруппы снижало активность в 2—3 раза [64].

Таким образом, поиск среди аналогов 15-HEDE не дал активных ингибиторов 5-LO, но подтвердил возможность сохранения ингибиторной активности соединениями, лишенными типичной для липоксигеназных субстратов 1Z,4Z-пентадиеновой структуры [60]. Показано, что хотя и существуют определенные структурные черты аналогов 15-HETE и 15-HEDE (наличие свободной карбоксильной группы, длина карбоксильной и ω-цепей, отсутствие в последней полярных групп и др.) ни одна из частей молекулы не играет решающей роли в определении ингибиторной активности [64]. Эти данные указывают по мнению авторов [64] на наличие многих центров связывания данных ингибиторов с ферментом.

Использование объемных компьютерных моделей 15-HETE позволило выявить возможность использования аналогов, в которых 11Z, 13E-двойные связи замещены бензольным кольцом [65]:



Замена 5- или 8-двойных связей (соединения (IL) и (L) соответственно), включающая создание мостика C(3)—C(7) (IL) и введение C(8)—C(9) простой эфирной связи (L) с сохранением хорошего изостерического соответствия 15-HETE менее очевидна [65]. На основании изложенных стереохимических соображений авторами [65] синтезировано 54 соединения общей структуры (LI):



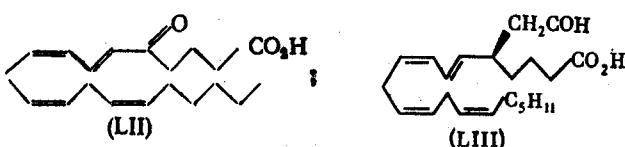
Все соединения структуры (LI) были испытаны в качестве ингибиторов 5-LO нейтрофилов крыс (табл. 4). Наиболее активными ингибитора-

Ингибиторы (LI a, б) [65]

Соединение	R ¹ , R ²	B	X	Y	R ³	h
(LIa)		N	CH ₂ O	—CH ₂ CH ₃ —	OH	3
(LIb)		N	CH ₂ O	—C(CH ₃) ₂ —C(CH ₃) ₂ —	OH	3

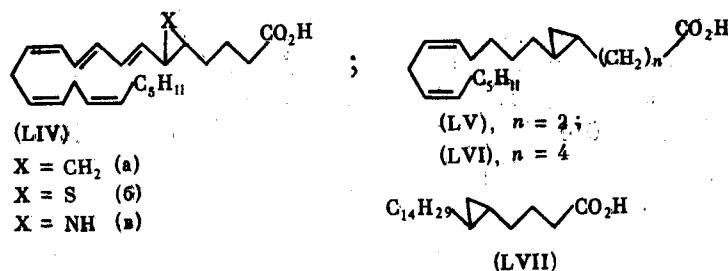
ми были соединения (LIa) и (LIb) (IC_{50} : 0,12 и 0,13 мкМ соответственно).

Описано ингибирование 5-ЛО аналогами 5-НЕТЕ [66]:



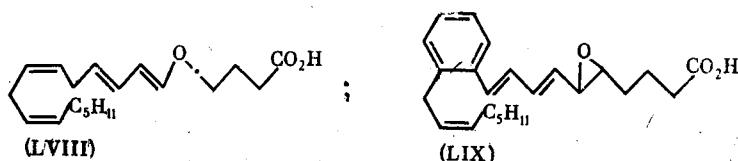
Оба соединения являются ингибиторами 5-ЛО PMNL морской свинки (причем второе весьма слабым), IC_{50} : 20 мкМ (LII) и 100 мкМ (LIII).

Синтезирован ряд аналогов LTA₄, обладающих способностью ингибировать 5-ЛО [66–69]. Карбоаналог LTA₄ (LIVa) — активный ингибитор 5-ЛО (IC_{50} =3 мкМ) [68]. Описаны другие циклопропановые аналоги LTA₄, отличающиеся длиной углеродной цепи [7, 66]. Положение циклопропанового кольца влияет на ингибиторную активность веществ значительно слабее, чем наличие и положение кратных связей [66]: IC_{50} соединений (LV) и (LVI) составляла 20–30 мкМ, в то время как насыщение двойных связей приводит к практически неактивному продукту (LVII) (IC_{50} =100 мкМ).



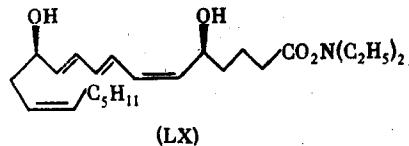
Тиоаналог LTA₄ (LIVb) является слабым ингибитором 5-ЛО (IC_{50} =65 мкМ) [66]. Описан синтез азидридина (LIVb), однако его биологическая активность не указывается [69].

Кроме того, синтезированы два аналога LTA₄ с модифицированным углеродным скелетом ((LVIII) и (LIX)):

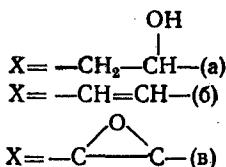
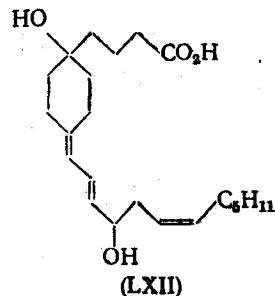
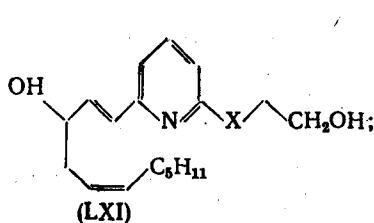


Предполагается, что их активность связана с невозможностью раскрытия эпоксидного кольца в силу измененной структуры, что исключает их дальнейшую трансформацию в LTB₄ и пептидолейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄ [70].

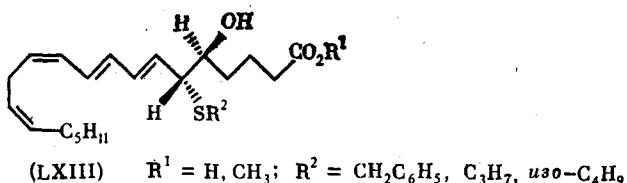
Аналогов LTB₄, обладающих активностью ингибиторов 5-LO, к настоящему времени не получено. Описаны антагонисты LTB₄. Диэтиламид LTB₄ (LX) ингибирует вызванную им дегрануляцию нейтрофилов в концентрациях 10⁻⁶—10⁻⁷ M [7].



Ряд стереоизомеров LTB₄, например 15S,12S-ди-НЕТЕ оказались способными ингибировать 5-LO PMNL [71]. Описан ряд циклосодержащих аналогов LTB₄ (LXI) [72] и (LXII) [73], действующих путем конкуренции с LTB₄.



Известно лишь немного аналогов пептидолейкотриенов, являющихся ингибиторами 5-LO [74]. Однако отсутствие единой методики оценки активности 5-LO приводит авторов [74] к заключению, что активность соединений общей структуры (LXIII) на самом деле может быть связана с ингибированием глутатион-трансферазы.

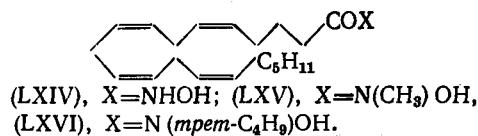


3. Соединения, образующие хелатные комплексы с Fe(III)

Ферментативный механизм липоксигеназной реакции связан с присутствием железа (Fe(III)) в активном центре энзима [67, 75]. Эти данные послужили теоретической базой для синтеза различных производных эйказаполиеновых кислот и соединений иной структуры, способных образовывать хелатные комплексы с Fe(III), тем самым инактивируя фермент.

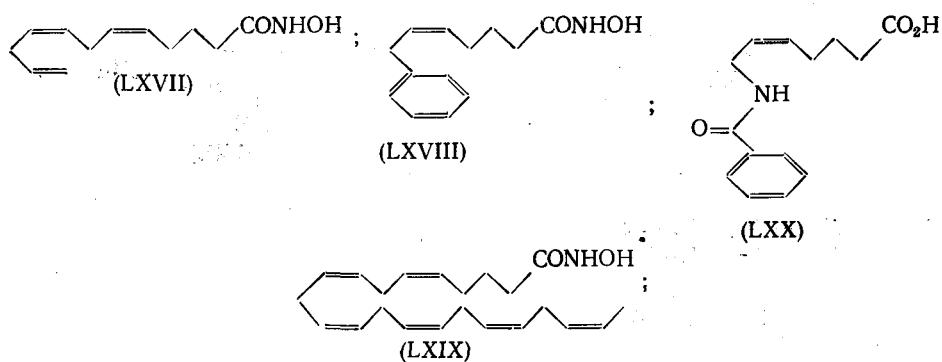
Дополнительным аргументом в пользу ключевой роли железа в катализическом акте является предложенная Кори гипотеза [76, 77] об образовании железоорганического интермедиата с субстратом в активном центре фермента.

Первыми в качестве ингибиторов указанного типа были исследованы гидроксаматы арахидоновой кислоты, являющиеся лигандами, способными координироваться с ионами Fe(III) ($K_{\text{ассоц}} = 10^{-12}$). Значения K_m соответствовали конкурентному ингибированию [78]. Однако ни одно из данных соединений (LXIV) — (LXVI) не является субстратом 5-LO, хотя они и являются сильнейшими ее ингибиторами. Так, EC_{50}^3 для них составляют 2,2, 0,3 и 0,2 мкМ соответственно [78]:

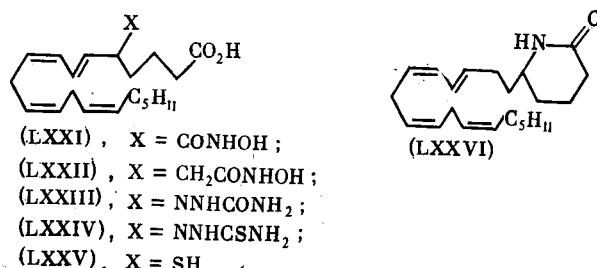


Предполагается, что именно гидроксаматные группы обуславливают связывание участвующих в катализическом цикле ионов железа, в силу чего наличие полного углеродного скелета эйкозаполиеновых кислот не является обязательным для ингибиторов этого типа [78, 79].

Это подтверждается тем, что соединения (LXVII) — (LXX) (полученные полным синтезом) являются весьма сильными ингибиторами 5-LO ($\text{EC}_{50} = 1,9$ мкМ) [78].



Позже синтезированы и исследованы в качестве ингибиторов 5-LO 5-гидроксаматы 6E, 8Z, 11Z, 14Z-эйкозатетраеновой кислоты [80, 81]:



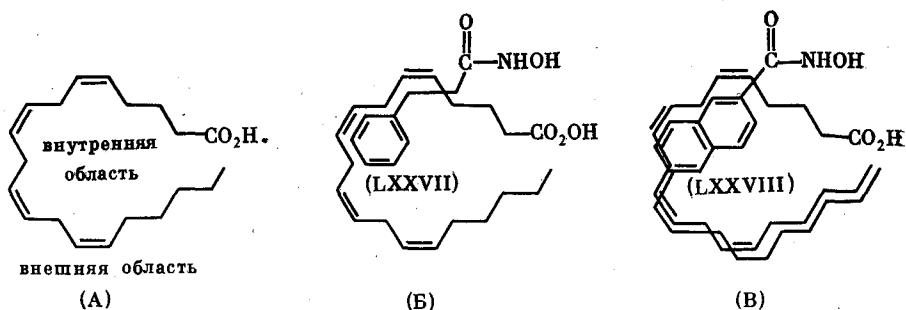
Так, соединения (LXXI), (LXXII) оказались сильными ингибиторами 5-LO в супернатанте клеток RBL-1 ($\text{IC}_{50} : 1,4$ и 0,19 мкМ соответственно) [80]. Гидроксамат (LXXII) более чем в 10 раз активнее гидроксамата

³ EC_{50} — эффективная концентрация ингибитора, вызывающая 50%-ную потерю активности фермента.

арахидоновой кислоты (LXIV) (IC_{50} : 0,19 и 2,2 мкМ соответственно) [80, 81]. Таким образом, перенос гидроксаматной функции в положение С(5) значительно усиливает способность хелатировать ионы железа. Исследовалось также влияние замены гидроксаматной функциональной группы на другие, с учетом возможности их взаимодействия с активным центром фермента помимо хелатирования Fe(III) [81]. Наиболее активными оказались семикарбазид (LXXIII), тиосемикарбазид (LXXIV) и тиол (LXXV) (IC_{50} : 7,0; 7,9; 7,6 мкМ соответственно). Циклический лактам (LXXVI) также оказался активным ингибитором, причем в 3 раза активнее (IC_{50} =10,0 мкМ), чем его линейный аналог [81].

Однако хотя соединения, описанные в [78, 80, 81], и являются чрезвычайно активными ингибиторами 5-ЛО, маловероятно, чтобы они оказались полезными терапевтически [79]. Как аналоги арахидоновой кислоты, они склонны подвергаться химическому окислению и будут быстро деградировать *in vivo*. Поэтому значительный интерес представляют более стабильные гидроксаматы достаточно простой структуры [79], сохраняющие, тем не менее, высокую активность, которая была продемонстрирована на аналогах арахидоновой кислоты, приведенных выше.

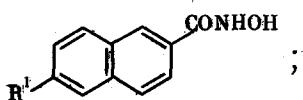
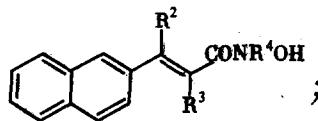
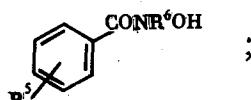
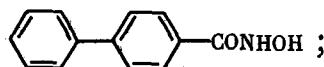
Подход авторов [79] основан на подборе соединений, способных хорошо связываться с активным центром, который рассматривается как состоящий из негемового Fe(III), гидрофобного домена и участка связывания карбоксильной группы субстрата [82], за счет соответствия их структуры конформации, связанной с ферментом арахидоновой кислоты.



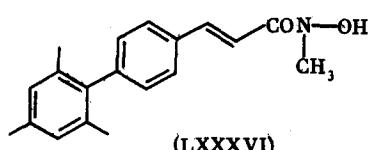
Выше показана гипотетическая конформация арахидоновой кислоты (А) в активном центре [22, 79] и «наложение» на нее более простых ароматических гидроксаматов (Б) и (В). Очевидно, что в случае (В) «наложение» значительно точнее, что согласуется с экспериментальными результатами [79]. При подборе ингибиторов авторы стремятся при прочих равных условиях отдавать предпочтение тем соединениям и их изомерам, которые в меньшей степени занимают объем во внешней области.

В качестве ингибиторов указанного типа исследовались ω -фенилалкил и ω -нафтилалкил гидроксаматы (источники ферментативной активности — супернатант RBL-1), причем последние были, как правило, активнее [79], что согласуется с лучшим сродством фермента к более лиофильным соединениям. Введение метиленовой группы между фенильным кольцом и карбоксилем повышало активность соединений. Исследование влияния заместителей в ароматических системах показали, что более активными являются производные с электроноакцепторными группами. Любые модификации гидроксаматной функции (кроме метилирования) снижают активность ингибиторов [79].

Таким образом, было показано, что и соединения простой структуры, содержащие гидроксаматную группу, могут быть сильными ингибиторами 5-ЛО:

(LXXXIX), $R^1 = O(CH_2)_3CH_3$;(LXXX), $R^1 = O(CH_2)_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$ (Z)(LXXXI), $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$,(LXXXII), $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = Ph$ (LXXXIII), $R^5 = n-(1\text{-нафтил})$;
 $R^6 = n-(2,4,6\text{-триметилфенил})$ 

(LXXXV)



(LXXXVI)

Соединение (LXXXIX) (LXXX), (LXXXI) (LXXXII) (LXXXIII) (LXXXIV) (LXXXV) (LXXXVI)

нение

 IC_{50} ,

мкМ

6,5

2,9

0,12

0,052

0,18

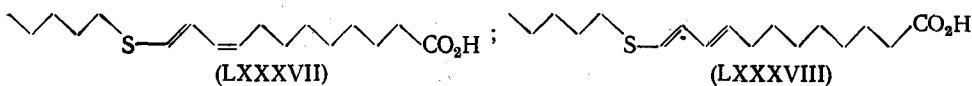
0,29

0,41

0,022

Соединение (LXXXVI) является одним из наиболее активных изученных ингибиторов 5-LO [78, 79].

К ингибиторам, хелатирующими железо, относятся также серосодержащие полиненасыщенные кислоты [48]. Действие этих соединений основано, по мнению авторов [48], на одновременном сочетании сходства структуры с субстратами LO и способности хелатировать Fe(III):

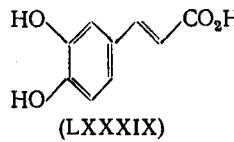


(LXXXVII)

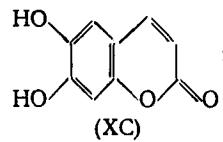
(LXXXVIII)

13-Тиа-9 Z ,11 E -октадекадиеновая (LXXXVII) и 13-тиа-9 E -11 E -октадиеновая (LXXXVIII) кислоты были исследованы в качестве ингибиторов 15-LO соевых бобов и проявили свойства конкурентных ингибиторов [83].

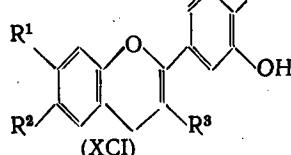
Известна способность к образованию хелатных комплексов с Fe(III) кофейной кислоты (LXXXIX) и ее производных [84], эскулетина (XC) [85] и некоторых флавоноидов (XCI) [86], с чем и связана их активность как ингибиторов 5-LO:



(LXXXIX)



(XC)

Цирциол $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = OCH_3$ (a);
педалитин $R^1 = H$, $R^2 = OH$, $R^3 = OCH_3$ (б);
кверцетин $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = OH$ (в).

Механизм комплексообразования флавоноидов с Fe(III) не ясен, возможно также, что они действуют по двойному механизму: и как хелатан-

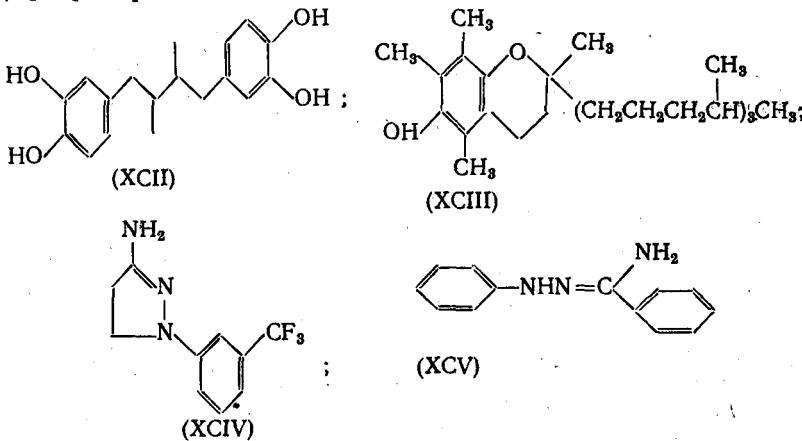
гы Fe(III) и как антиоксиданты, которыми они одновременно являются (см. ниже) [7, 86].

Следует однако отметить, что 5-ЛО является далеко не единственным железосодержащим ферментом каскада арахидоновой кислоты (его также содержат циклооксигеназа, 12-ЛО, 15-ЛО) [7, 31, 75, 87]. Поэтому нет оснований ожидать высокой специфичности от ингибиторов данного типа.

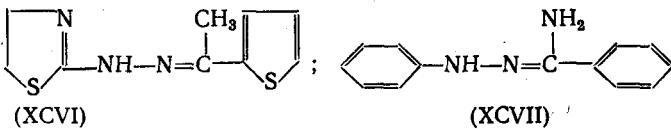
4. Антиоксиданты

Так как липоксигеназная реакция является, в сущности, реакцией окисления кислот-субстратов кислородом, то закономерно, что многие антиоксиданты оказались ингибиторами.

Практически все известные антиоксиданты в той или иной степени ингибируют 5-ЛО: стерически затрудненные фенолы (нордигидрогваяретовая кислота (NDGA)) (XCI), α -токоферол (XCII), флавоноиды (XCI) [88] и др.

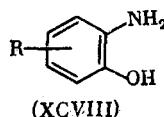


Отдельную группу составляют антиоксиданты-гидразоны BW-755C (XCIV) [89], CBS-1114 (XCV) [90], гидразоны (XCVII), (XCVIII) [91]:



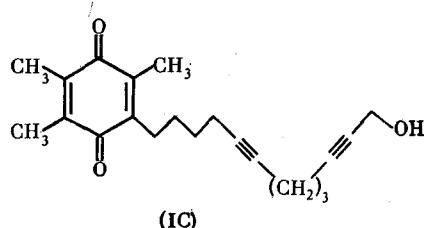
Характерной чертой этих ингибиторов является отсутствие селективности в отношении LO. Так, соединения (XCVII) и (XCVIII) практически в равной степени ингибируют 5-ЛО, 12-ЛО и циклооксигеназу [91].

В качестве антиоксидантов ингибиторов 5-ЛО описаны также *o*-аминофенолы общей структуры (XCVIII) [92], для которых однако не исключен двойной механизм действия (хелатирование Fe(III) и ингибирование окисления), аналогичный таковому у флавоноидов.



Особую группу антиоксидантов составляют так называемые хиноны Такеда [93], близкие по структуре к убихинону. Наибольший интерес представляет хинон AA-861 (XCIX), обладающий максимальной селективностью в данной серии, и ингибирующий 5-ЛО ($IC_{50}=1 \text{ мкМ}$), не оказывая существенного влияния на циклооксигеназу и 12-ЛО в концентрациях до 10 μM (при этом 5-ЛО сохраняет лишь 3% активности). Данное соединение проходит клинические испытания в качестве потенциаль-

ного препарата для лечения бронхиальной астмы [7]. Механизм его действия не установлен, хотя убихинон и известен своей способностью осуществлять транспорт электронов.



Правильная трактовка роли антиоксидантов как потенциальных фармакологических препаратов должна, по-видимому, осуществляться с учетом появившихся недавно сообщений о роли так называемых активных форм кислорода — AOS⁴ (супероксид-аниона, перекисей, гидроксильного и феррильного радикалов и др.) [94] в таких заболеваниях как рак, заболевания сердечно-сосудистой системы, аллергические и воспалительные процессы. Так, предполагается, что например феррильный радикал (гипотетический интермедиат в липоксигеназном катализе) повреждает активные центры ряда ферментов, липидные мембранны, ДНК и др. Хотя механизм этих процессов не известен, по-видимому, AOS могут вызывать перестройку участков мембран, влиять на транспорт Ca^{2+} и активацию фосфолипаз, вызывать высвобождение эйкозаноидов, которые в свою очередь обусловливают целый каскад биохимических изменений.

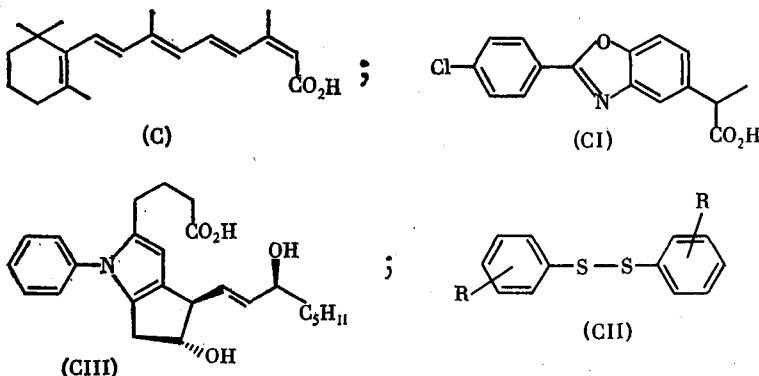
5. Некоторые другие ингибиторы

Существует множество соединений ингибирующих LO (главным образом 5-LO), для которых не известен механизм действия и не существует сколько-нибудь рациональной концепции для их объединения в классы, а также множество отдельных сообщений об ингибиторах, не относящихся ни к одной из описанных выше групп.

Так, установлена способность ретиноидов избирательно ингибировать 5-LO [95], причем наиболее активной оказалась 13Z-ретиноевая кислота (C).

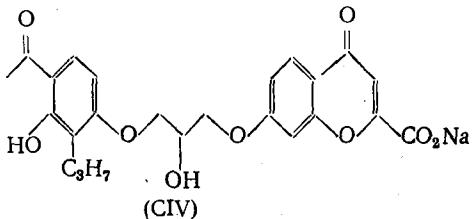
Беноксапрофен (CI) — нестероидный противовоспалительный препарат, используемый при лечении псориаза, является неселективным ингибитором 5-LO, механизм действия которого не ясен [96].

Арилдисульфины (CII), описанные сотрудниками фирмы Merk как новый класс избирательных ингибиторов 5-LO, обладают способностью снижать уровень гидроперекисей, необходимых для активации фермента [75, 96, 97].

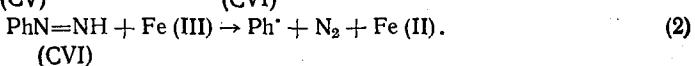
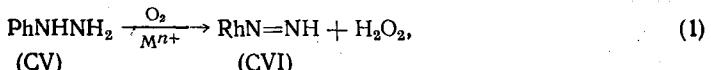


⁴ AOS — active oxygen species.

Соединение U-60,257 (CIII) — ингибитор, действующий одновременно на нескольких уровнях каскада арахидоновой кислоты. Так, первоначально оно было описано как ингибитор глутатион-трансферазы. Однако позже у него были также выявлены способность инактивировать 5-ЛО и свойства антагониста пептидолейкотриенов [98]. Другой активный антагонист SRS-A — FLP-55712 (CIV), уже вошедший в медицинскую практику и широко применяемый для биохимических исследований эффектов, вызываемых LTC₄ [99], оказался также ингибитором 5-ЛО ($IC_{50} = 20$ мКМ) [100].



Интересным примером ингибитора, действующего как сусаидальный субстрат, является фенилгидразин (CV), необратимо инактивирующий 15-ЛО соевых бобов [101]. Установлено, что инактивация связана с образующимся при аутоокислении последнего фенилдиазеном (CVI):



Чувствительным к фенилдиазену, образующемуся неферментативно по уравнению (I), является Fe(III)-фермент. Однако инактивация связана не только с превращением фермента в Fe(II)-содержащую неактивную форму, так как избыток 13S-HPOD не вызывает реактивации фермента, а Fe(II)-фермент также необратимо инактивируется фенилгидразином [101].

Труднообъяснимую с точки зрения его структуры активность проявляет галоэтан (1,1,1-трифторо-2-бромэтан). Это соединение (широко применяемое в анестезии) подавляет синтез лейкотриенов и гидроксикислот под действием 5-LO лейкоцитов [102]. Ингибиование обратимо (удаление ингибитора реактивирует фермент) и зависит от дозы. Установлено также, что галоэтан блокирует высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов и синтез LTC₄ под действием глутатион-трансферазы [102]. Механизм действия остается неясным, однако очевидно, что указанное соединение действует на 2-х или даже 3-х уровнях ферментативного каскада.

Таким образом, подавление липоксигеназной активности может происходить в результате действия самых различных факторов, которым часто еще не найдено рационального объяснения. Так, установлено, что селективное подавление 5-липоксигеназной активности альвеолярных макрофагов происходит в процессе курения [103]. Селективно подавлялся лишь синтез 5-липоксигеназных продуктов (LT и 5-НЕТЕ), а TXB₂ и PGE₂ образовывались в неизменных количествах. Механизм ингибирования не установлен, но предполагается, что оно связано с действием свободных радикалов, генерируемых при курении, на активный центр 5-ЛО [103]. Это, однако, не объясняет селективность ингибирования.

IV. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ЛИПОКСИГЕНАЗ

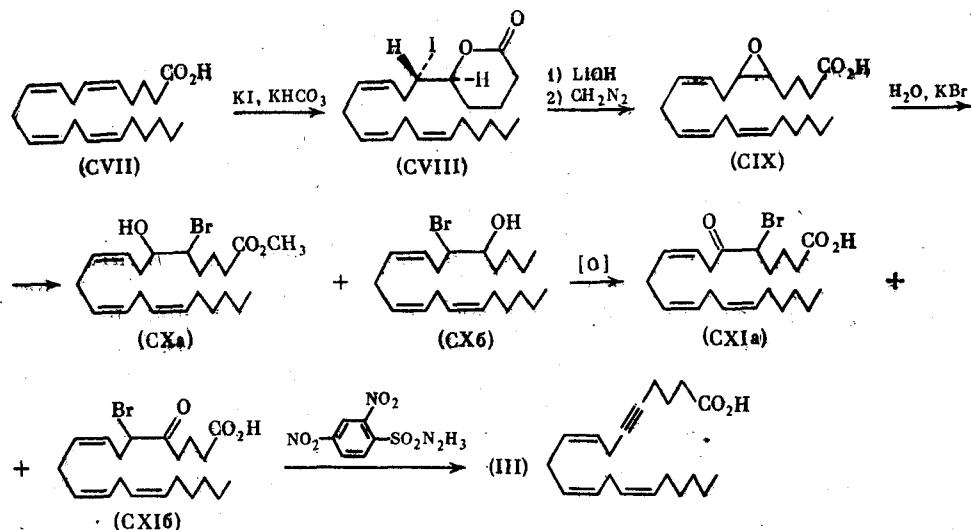
Большинство рассмотренных ингибиторов липоксигеназного окисления полиеновых кислот представляют собой полиненасыщенные системы, содержащие двойные (метиленразделенные, сопряженные или кумулированные) и тройные связи. Их синтез связан, с одной стороны, с соз-

данием определенного углеродного скелета, а с другой — с введением в него (в том числе и в процессе конструирования) двойных связей определенной конфигурации и тройных связей.

Для создания тройных связей в молекулах ингибиторов использовались главным образом следующие методы: 1) на основе эпоксида соответствующей полиеновой кислоты [67, 104]; 2) путем конденсации иодили бромаллена с соответствующими литийпроизводными [27, 105]; 3) взаимодействием ацетиленидов металлов с галогенпроизводными [106, 107].

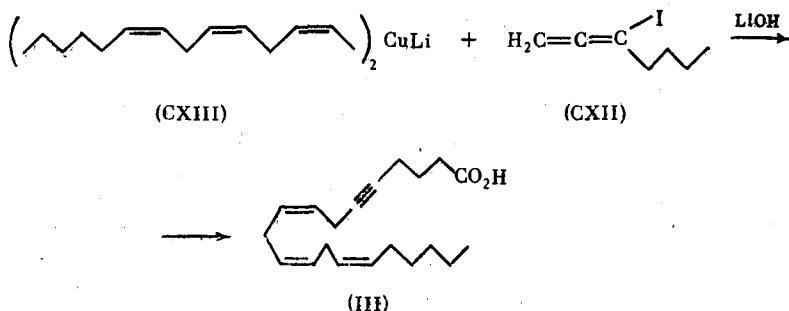
Реализацию этих трех подходов к синтезу ацетиленовых ингибиторов удобно рассмотреть на примере 5,6-дегидроарахидоновой кислоты (CVII).

Так, первый синтез 5,6-DHA из арахидоновой кислоты (CVII) был осуществлен путем ее лактонизации с последующей трансформацией в эпоксид (CIX) действием гидроксида лития [68]. Эпоксид (CIX) превращали в смесь изомерных бромогидринов (CXa, б), с последующим окислением по Джонсу, с образованием смеси бромкетонов (CXIa, б). Реакция смеси изомеров (CXIa, б) с 2,4-динитробензолсульфонилгидразоном приводила к метиловому эфиру 5,6-DHA (IIIa) [67]:

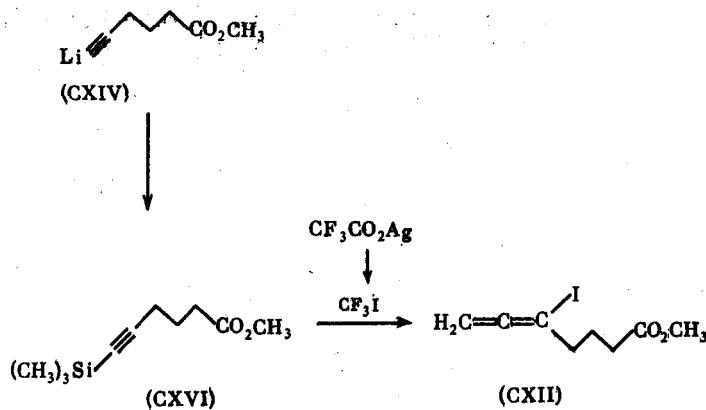


Аналогичным образом через соответствующие эпоксиды были получены 8,9-, 11,12- и 14,15-DHA [67, 108].

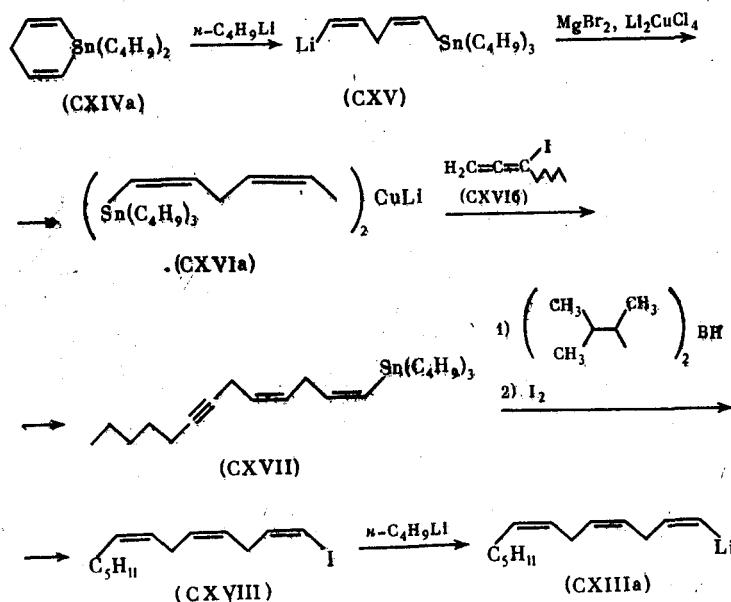
5,6-Дегидроарахидоновая кислота (III) может быть также получена путем полного синтеза, ключевыми компонентами которого являются метиловый эфир 5-иодо-5,6-гептадиеновой кислоты (CXII) и литийпроизводное тридекатриена (CXIII) [27]:



Иодааллен (CXII) получен силилированием литийпроизводного метилового эфира 5-гексиновой кислоты (CXIV) trimethylsilylхлоридом в ТГФ—ГМФА с последующей реакцией с трифторацетатом серебра в хлористом метилене:

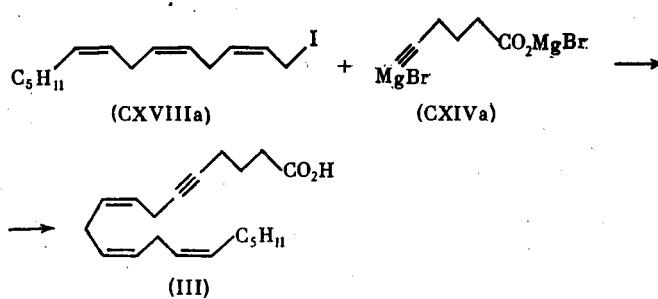


Синтез 1-литий-1,4,7-тридекатриена (CXIII) осуществляется путем размыкания 1,1-ди-*n*-бутил-1-станина-2,5-циклогексадиена (CXIVa) *n*-бутиллитием с последующим наращиванием углеродной цепи реакцией купрата 1-литий-5-трибутилстанил-1,4-пентадиена (CXVIa) с 3-иодо-1,2-октадиеном (CXVIb), полученным аналогично иодоаллену (CXII):

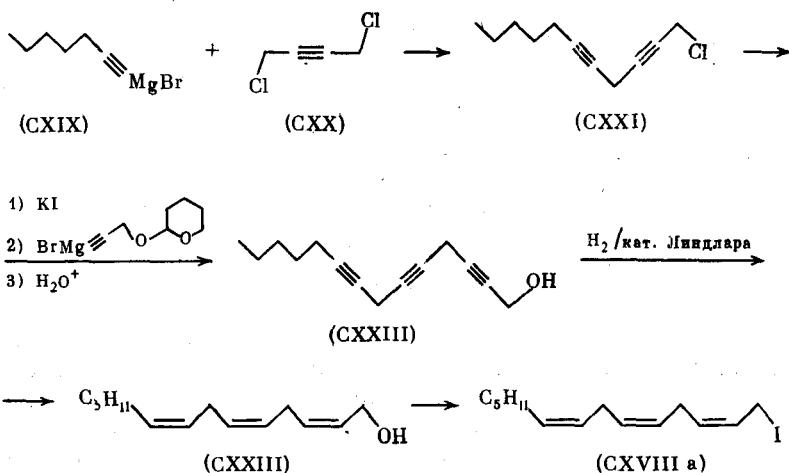


Образовывавшаяся при этом тройная связь в (CXVII) восстановливалась дисиамилбораном до *цикло*-двойной [27].

Синтез 5,6-DHA на основе ацетиленовых соединений осуществлялся кросс-сочетанием галогенидов (тозилатов) пропаргильного и аллильного типа с ω -ацетиленовыми соединениями [107]. Ключевыми синтонами были выбраны 1-иодо-2Z, 5Z, 8Z-тетрадекатриен (CXVIIIa) и 5-гексиновая кислота (CXIVa):

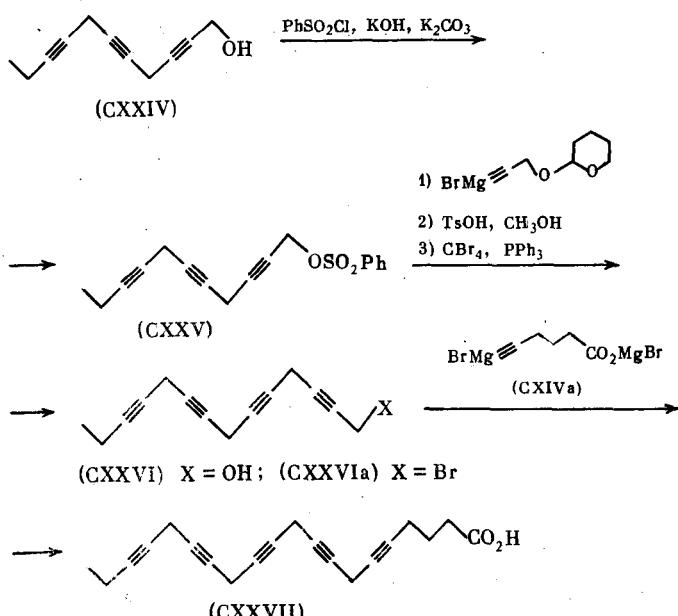


Триеновый иодид синтезировали, исходя из гептина-1 (CIX) конденсацией с 1,4-дихлорбутином (CX), приводившей к 1-хлоро-2,5-ундекадиину (CXXI):



Иодид (CXXIa), полученный из диинового хлорида (CXXI), конденсировали с защищенным пропаргиловым спиртом, с последующим удалением защиты и гидрированием на катализаторе Линдлара. Полученный таким образом триеновый спирт (CXXIII) превращали в соответствующий иодид (CXXIIIa) через мезилат.

Другим примером успешной реализации подхода к получению эйкозаполииновых кислот на основе ацетиленовых соединений является новый синтез 5,8,11,14,17-эйкозапентайновой (CXXVII) — потенциального ингибитора LO [108]. Исходным соединением в нем служил 2,5,8-ундекатриинол (CXXIV) [109], трансформация которого в бензолсульфонат (CXXV) и конденсация с магнийбромпроизводным защищенного пропаргилового спирта приводили к 2,5,8,11-тетрадекатетраинолу (CXXVI), последующая замена гидроксила на бром в котором давала 1-бром-2,5,8,11-тетрадекатетраин (CXXVIa). Последний конденсировался с 5-гексиновой кислотой с образованием целевой кислоты (CXXVII)



Подобный подход к синтезу пентаиновой кислоты (CXXVII) был известен и ранее [110], однако применение пропаргильных галогенидов для создания полиацетиленовых структур (в частности, для получения 5,8-нонадиновой кислоты [110]) приводило к относительно низким выходам. Поэтому авторами в качестве ключевых компонентов были выбраны тетраиновый бромид (CXXVIa) и 5-гексиновая кислота (C XIV). Применение бензолсульфоната (CXXV) вместо соответствующего бромида [111] сделало возможным проведение реакции в более мягких условиях (20°) и повышение выхода на 10—20%.

Двойные связи в молекулах ингибиторов (как *цис*-, так и *транс*-) создавались, как правило, при помощи реакции Виттига [35, 36, 38, 39, 48, 82]. Кроме того, как уже было показано, Z — двойные связи могут быть получены восстановлением тройных связей на катализаторе Линдлара [34, 59, 107], дисиамилбораном [27], никелем Р1 или Р2 [112] (использование последнего описано лишь для систем, содержащих не более 2-х тройных связей).

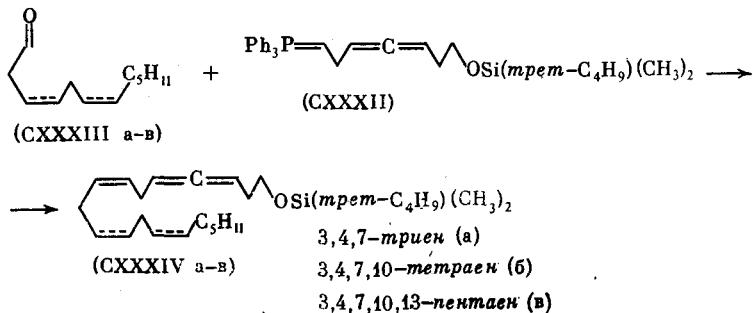
Существенным недостатком реакции Виттига является ее низкая стереоселективность.

На стереохимический результат реакции влияет присутствие солей лития, что при проведении синтеза в неполярных растворителях вызывает повышение доли *транс*-алкенов в тех же реакциях [113]. Использование в реакции Виттига ГМФА напротив позволяет повысить долю *цис*-изомера с 85 : 15 (*цис* : *транс*) до практически индивидуального *Z* [54].

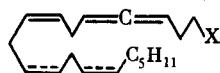
Реакция Виттига может сопровождаться побочными процессами, например изомеризацией соседней двойной связи [114]. Применение фосфонатов (реакция Виттига — Хорнера) позволяет несколько улучшить стереоселективность конденсации в сторону образования *транс*-алканов. Попытки повысить долю Z-продуктов оказались в значительной степени безуспешными [113, 115, 116].

Несмотря на все указанные недостатки реакция Виттига, остается основным методом создания двойных связей в модифицированных кислотах-ингибиторах (главным образом Z-конфигурации) [38, 39, 54].

Так, синтез 4,5-эйкозаалленовых кислот базируется на стереоселективной конденсации по Виттигу алленового илида (CXXXII) с соответствующим альдегидом (CXXXIIIa—b), продуктами которой являются nonадекасилиловые эфиры (CXXXIVa—b) [54]:



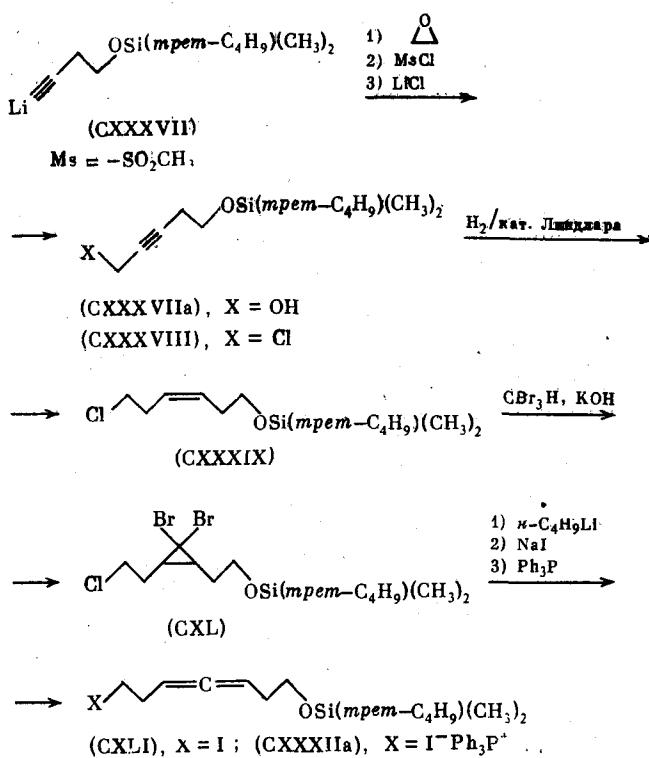
Последующее превращение сильных эфиров в бромиды (СXXXVa—в) и реакция полученных из них реагентов Гриньара с диоксидом углерода давала 4,5-алленэйкозакислоты (IVa—в):



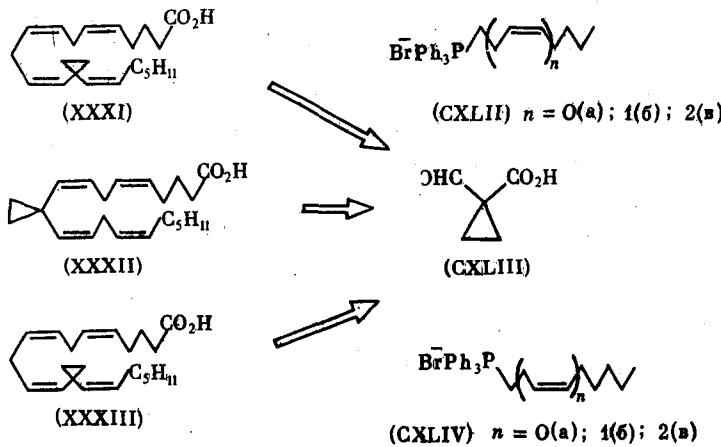
(CXXXV a—в) $X = Br$
 3,4,7-триен (а)
 3,4,7,10-тетраен (б)
 3,4,7,10,13-пентаен (в)

(IV a—b) X = CO₂H
 8Z-эйко^а-4,5,8-триен (a);
 8Z,11Z-эйко^а-4,5,8,11-тетраен (б);
 8Z,11Z,14Z-эйко^а-4,5,8,11,14-пентаен (в)

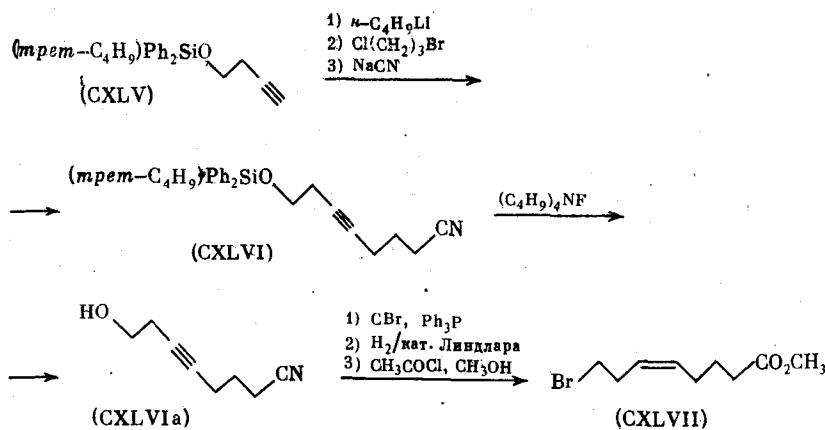
Общее промежуточное соединение в синтезе аллеиевых кислот (IVa—b) — (7-(*трет*-бутилдиметилсилокси)-гепта-3,4-диен-1-ил)-трифенилфосфоний-иодид (CXXXVI) было получено, исходя из литийпроизводного 3-бутинил-*трет*-бутилдиметилсилолового эфира (CXXXVII) алкилированием последнего этиленоксидом с образованием монозащищенного диола (CXXXVIIa), который затем превращали в хлорид через мезилат. Катализитическое восстановление тройной связи хлорида давало 6-хлорогексен-3Z-ил-*трет*-бутилдиметилсилоловый эфир (CXXXIX), который далее трансформировали в соответствующий дигидроциклогептан (CXL) реакцией с бромоформом и гидроксидом калия в присутствии катализатора фазового переноса. Превращение циклогептана (CXL) в 1-хлорогепта-3,4-диен-6-ил-*трет*-бутилдиметилсилоловый эфир (CXLI) реакцией с *n*-бутиллитием, последующая замена хлора на иод и кватернизация приводили к целевому компоненту (CXXXVI):



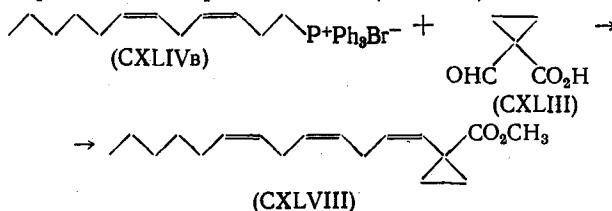
Для ряда синтезов полиеновых ингибиторов липоксигеназ характерно построение углеродного скелета с использованием как реакций конденсации терминальных ацетиленовых соединений с пропаргильными (аллильными) галогенидами (с последующим селективным восстановлением), так и создание двойных связей по Виттигу. Подобный подход реализован в синтезе так называемых этаноарахидоновых кислот (XXXI)—(XXXIII) [38, 39]. Ретросинтетический анализ приводит авторов к фосфониевым бромидам (CXLIIa—b), (CXLIVa—b) и циклогептановому производному (CXLIII):



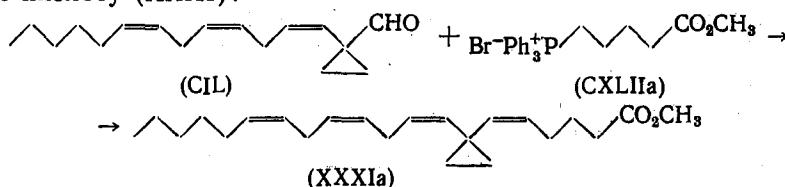
Синтез фосфониевой соли (XLII b) осуществлялся алкилированием литиевого производного (XLV) хлорбромпропаном с последующей заменой брома на цианогруппу, приводившей к нитрилу (XLVI), который после десилилирования, бромирования и восстановления превращали в метиловый эфир (XLVII) — непосредственный предшественник целевого соединения:



Аналогичным образом из соответствующих терминальных спиртов создавались фосфониевые соли (XLIV a — c) для дальнейшей конденсации с циклопропановым производным (XLIII):

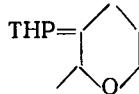
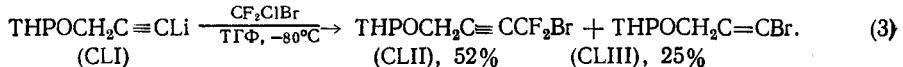
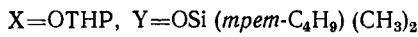
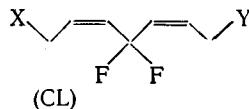


Последующая трансформация метилового эфира (XL) в альдегид и его конденсация с фосфониевой солью (XLII a) давали этаноарахидоновую кислоту (XXXI):

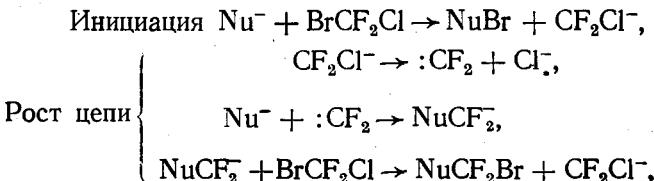


Как уже указывалось, универсальным подходом к синтезу метиленразделенных полиеновых и полиениновых структур является ставший уже классическим способ, основы которого были разработаны еще Осбондом (117), который базируется на постадийном наращивании углеродного скелета конденсацией магнийгалоидпроизводных терминальных ацетиленовых соединений с пропаргильными галогенидами, с последующим восстановлением всей полииновой системы или ее отдельных фрагментов. Однако в ряде случаев описанная методология оказывается неприемлемой, несмотря на формальное соответствие структуры ее требованиям.

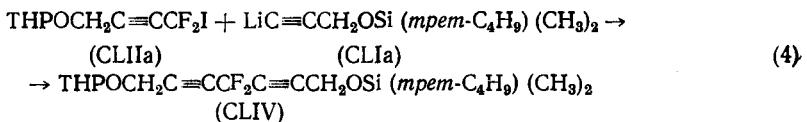
Так, синтез фторсодержащих аналогов арахидоновой кислоты (XXII)–(XXV) основан на существенно ином подходе к созданию метиленразделенной полиеновой структуры [34, 59]. Исходным в данном подходе является создание дифтордиаллильной системы (CL), что осуществляется посредством цепной реакции с участием ацетиленового аниона, содержащего заместители X и CF_2ClBr [34]:



Предложен следующий механизм ионной цепной реакции [34, 39]:

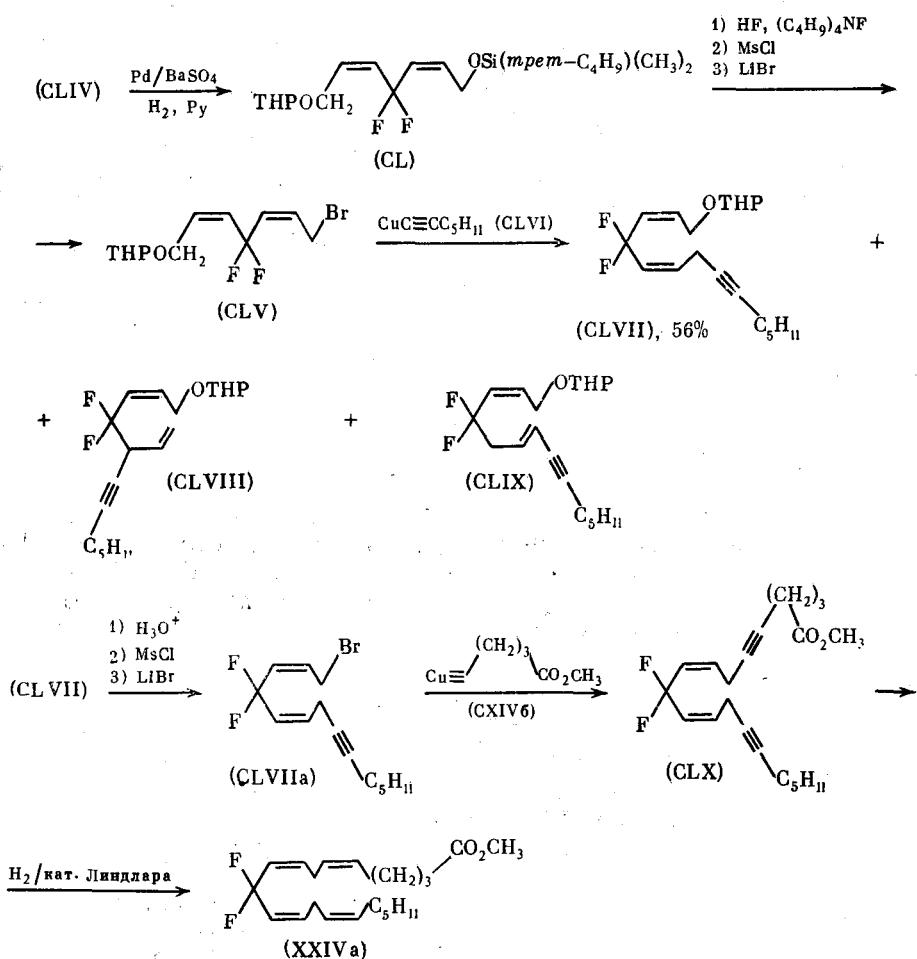


который подтверждается образованием бромида (CLIII) в реакции (3). Последующая трансформация дифторобромида (CLII) в соответствующий иодид позволяла осуществить вторую конденсацию с ацетиленид анионом (4), с образованием несимметричного дифтородиона (CLIV):



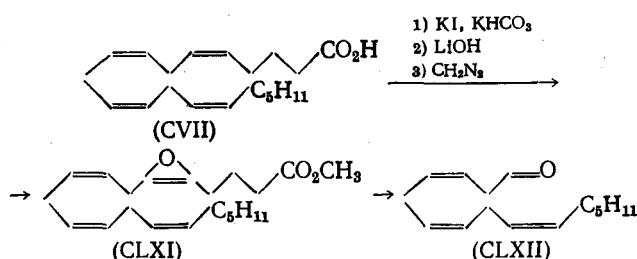
Восстановление дифтородиона (CLIV) над $\text{Pd}-\text{BaSO}_4$ в пиридине давало ключевой полупродукт — дифторо-Z-диен (CL). После этого возникла задача создания двух других водных связей с соответствующими заместителями. Это оказалось возможным лишь с использованием купратных реагентов. Так, конденсацией аллильного бромида (CLV) с гептинилкупратом (CLVI) был получен дифтордиенин (CLVII) (выход 56 %). В литературе существуют различные мнения относительно возможности использования в конденсации динового бромида (CLIVa) [34, 118]. Конденсация сопровождается образованием в качестве побочных продуктов разветвленного (CLVIII) и сопряженного (CLIX) енинов. Последующая конденсация с купратом метилового эфира гексиновой кислоты приводила к диенину (CLX), гидрирование которого на катализаторе

Линдлара давало целевую кислоту (XXIVa) [34]:

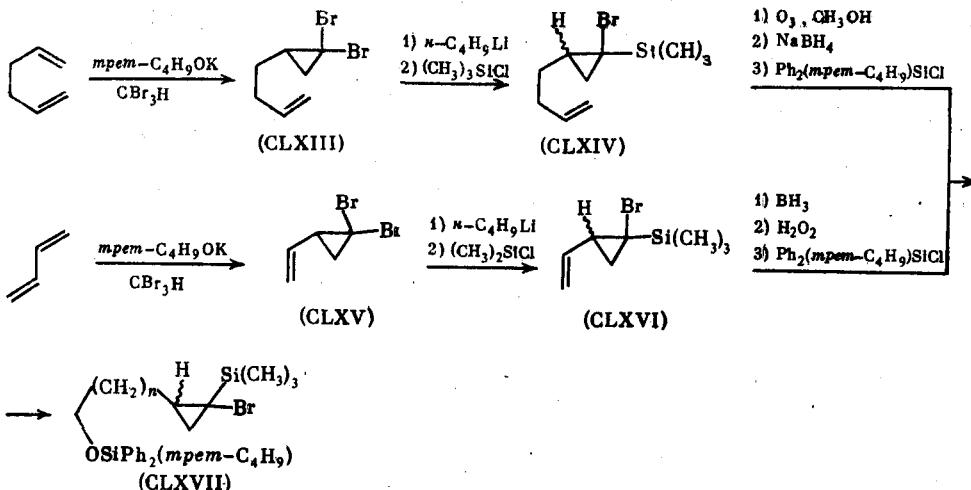


Распространенным подходом к синтезу производных арахидоновой кислоты является ее непосредственная трансформация в целевые соединения или создание на ее основе отдельных фрагментов конечных структур.

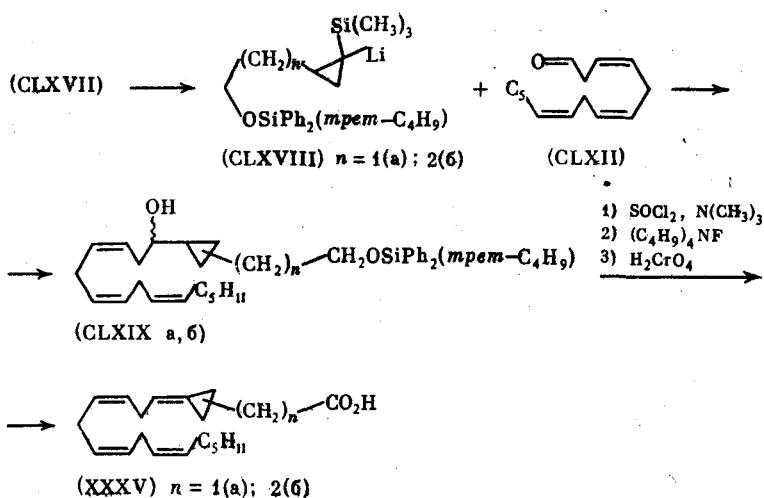
Так, синтез метиленциклооплановых аналогов арахидоновой кислоты [57] был осуществлен путем иодолактонизации последней с последующим превращением в эпоксид (аналогично [67]) и его окислением до альдегида:



Исходными соединениями в синтезе метиленциклоопланового фрагмента были 1,3-бутадиен и 1,4-гептадиен:

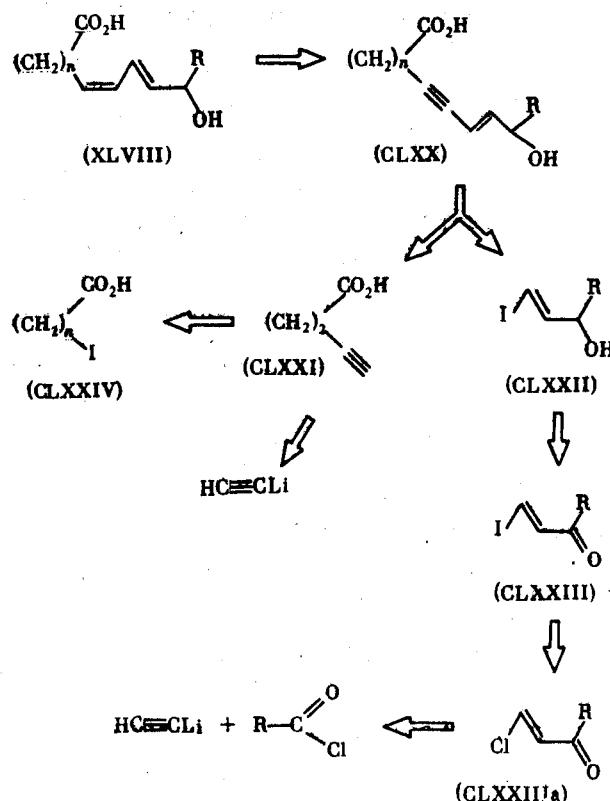


Металлирование (CLVII) и реакция с альдегидом (CLXII) приводили к смеси четырех диастереомеров (CLXVIII_{a, b}), которые после хроматографического разделения превращали в силаны (CLXIX_{a, b}), последующее десилилирование и окисление которых давало целевые кислоты (XXXVa, б) и (XXXVIa, б):

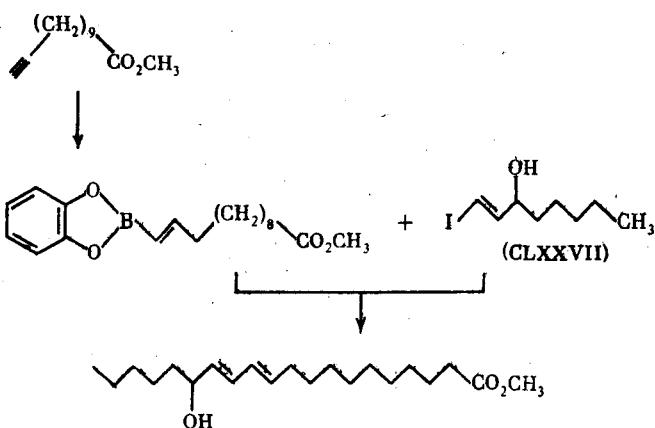


Синтез ингибиторов-аналогов липоксигеназных метаболитов осуществлялся с использованием аналогичных синтетических методов.

Ретросинтетический анализ 15-гидрокси-11Z,13E-диеновой кислоты (XLV) [64] показывает, что рациональный метод конструирования указанной структуры заключается в конденсации ω -ацетиленовой кислоты (CLXXI) с гидроксивинильными галогенидами с образованием гидроксиениновых интермедиатов (CLXX), которые затем восстанавливались до конечных (*Z, E*)-диенов:



Конденсация осуществлялась с использованием тетракис-(трифенилфосфин)палладия (0) и иодида меди (I) в триэтиламине. Модификация условий позволяла получать (*E,E*)-диены, для синтеза которых применяли 11*E*-карбометокси-1-ундекилпирокатехинборан (CLXXVI) и 3-гидрокси-1*E*-октенилиодид (CLXXVII):



Подробное рассмотрение методов синтеза ингибиторов и антагонистов с иной структурой, чем у аналогов кислот-субстратов и липоксигеназных метаболитов (моноциклические и конденсированные гетероциклы, производные фенолов и др.) выходит за рамки настоящего обзора. Указанные вопросы изложены в публикациях [119—124].

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из сведений, приведенных в обзоре, видно, что к настоящему времени разработано большое количество эффективных ингибиторов липоксигеназ и антагонистов соответствующих метаболитов различной химической структуры. Однако лишь немногие из них нашли применение в качестве противоаллергических и противовоспалительных лекарственных препаратов [7, 50, 93, 125] — все без исключения — соединения, далекие по своей структуре от липоксигеназных субстратов и метаболитов.

Значительное распространение получили гетероциклические ингибиторы липоксигеназ, действующие как антиоксиданты, хелатанты Fe(III) и по другим, часто неустановленным механизмам [7, 88, 90, 91, 129]. В эту же группу входит ряд соединений, выделенных из растений и микрор организмов [126—128].

Синтез аналогов кислот предшественников эйкозаноидов является перспективным направлением в создании веществ с антилипоксигеназной активностью, несмотря на то, что они, как правило, неактивны *in vivo* и не могут использоваться в качестве лекарственных препаратов. Соединения указанного типа позволяют детально исследовать механизм трансформации эйкозаполиеновых кислот под действием LO₂, получить информацию о природе групп, входящих в активный центр [25, 31, 32, 54].

Особого упоминания заслуживают ингибиторы, не имеющие прямых структурных аналогий с природными субстратами липоксигеназ, но с хорошим изостерическим соответствием активному центру фермента, разрабатываемые при помощи объемных компьютерных моделей [64, 65, 79].

Антагонисты липоксигеназных метаболитов — крупная самостоятельная группа антилипоксигеназных соединений, активность которых определяется их способностью блокировать рецепторные взаимодействия эйкозаноидов [40—43, 72, 73, 112, 123].

Таким образом, проблема фармакологической регуляции каскада арахидоновой кислоты и ее липоксигеназного метаболизма, в частности, представляет собой чрезвычайно сложный, многоуровневый комплекс и может быть решена лишь на основе продолжения исследований по всем существующим направлениям поиска принципиально новых антилипоксигеназных агентов и факторов, а также объединение разобщенных исследовательских усилий на общей методологической основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Samuelsson B.//Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol. 1972. V. 31. P. 1442.
2. Wolfe L. S.//J. Neurochem. 1982. V. 38. P. 1.
3. Nelson N. A., Kelly R. C., Johnson R. A.//Chem. and Eng. News. 1982. V. 60. P. 30.
4. Pace - Asciak C. R., Granström E.//Prostaglandins and Related Substances. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1983.
5. Corey E. J.//Pure and Appl. Chem. 1987. V. 59. № 3. P. 269.
6. Schewe T., Rapoport S. M., Kühn H.//Adv. Enzym. 1986. V. 58. P. 191.
7. Bellamy F.-D., Coquelt C., Gree R. et al.//Actual Chem. 1986. № 6. P. 13.
8. Serhan C. N., Hamberg M., Samuelsson B.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 5335.
9. Ueda N., Yamamoto S., Fitzsimons B. J., Rokach J.//Biochem. Biophys. Res. Comms. 1987. V. 144. № 2. P. 996.
10. Pace-Asciak C. R., Martin M. V., Corey E. V., Su W.-G.//Ibid. 1985. V. 128. № 2. P. 942.
11. Flower J. R.//Adv. Inflammation Res. 1984. № 8. P. 1.
12. Di Rosa M.//Progr. Biochem. Pharm. 1985. № 20. P. 55.
13. Green R. H., Lambeth P. F.//Tetrahedron. 1983. V. 39. P. 1687.
14. Vane J. R.//J. Endocr. 1982. V. 95. P. 3.
15. Евстигнеева Р. П., Мягкова Г. И.//Успехи химии. 1986. Т. 55. № 5. С. 843.
16. Needleman P., Raz A., Ferrinelli J. A., Minkes M.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 611. P. 371.
17. Tai H. H., Yuan B.//Biochem. Biophys. Res. Comms. 1978. V. 80. № 236. P. 252.
18. Лакин К. М., Макаров В. А., Новикова Н. В. и др.//Фармакол. и токсикол. 1984. № 2. С. 67.
19. Blain J. A., Shearer G.//J. Sci. Food Agric. 1966. V. 16. P. 373.
20. Bailey D. M., Chakkin L. W.//Annu. Rep. Med. Chem. 1981. V. 16. P. 219.

21. Kühn H., Schewe T., Rapoport S. M.//*Biomed. Biochim. Acta*. 1984. V. 43. № 8—9. P. 358.
 22. Kühn H., Holzhütter H. G., Schewe T. et al.//*Eur. J. Biochem.* 1984. V. 139. P. 577.
 23. Sams A. R., Schreicher H., Sankarappa S. K., Needleman P.//*Leucotrienes and Other Lipoxygenase Products*/Eds B. Samuelson and R. Paoletti. N. Y.: Raven press, 1982. P. 19.
 24. Wilhelm T. E., Sankarappa S. K., Van Rollins M., Sprecher H.//*Prostaglandins*. 1981. № 21. P. 323.
 25. Sein F. F., McGuric J. C., Morton D. R., et al.//*Ibid.* 1981. V. 21. № 2. P. 333.
 26. Corey E. J., Lansbury P. T., Cashman V. R., Kanther S. S.//*J. Am. Chem. Soc.* 1984. V. 106. P. 1501.
 27. Corey E. J., Kang J., Short T.//*Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 16. P. 1651.
 28. Corey E. J., Park H.//*J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. P. 1750.
 29. Corey E. J., Munroe A.//*Ibid.* 1982. V. 104. P. 1752.
 30. Evans R. W., Sprecher H.//*Prostaglandins*. 1985. V. 29. № 3. P. 431.
 31. Corey E. J.//*Pure and Appl. Chem.* 1987. V. 59. № 3. P. 269.
 32. Corey E. J., Coshman V. R., Eckrich T. M., Corey D. R.//*J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 713.
 33. Corey E. J., d'Alarcao M., Kyler K. S.//*Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 33. P. 3919.
 34. Kwok P.-Y., Mullerner F. W., Chen Ch.-K., Field V.//*J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 3684.
 35. Perchonock C. D., Finkelstein V. A., Urinskaya I. et al.//*Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 24. P. 2457.
 36. Ackroyd J., Manro A., Scheinmann F. et al.//*Ibid.* 1983. V. 24. № 46. P. 5139.
 37. Cohen N., Weber J., Banner B. L. et al.//*Prostaglandins*. 1984. V. 27. № 4. P. 553.
 38. Nicolaou K. C., Petasis N. A., Ladduwaherty T. et al.//*J. Org. Chem.*, 1986. V. 48. P. 5400.
 39. Nicolaou K. C., Hernandez P. E., Randall J. L. et al.//*Ibid.* 1983. V. 48. P. 5403.
 40. Augsten J., Farmer J. B., Lett T. B.//*Nature New Biology*. 1973. V. 248. P. 487.
 41. Jakshik B. A., Di Santis D. M., Sankarappa S. K., Sprecher H.//*Biochem. Biophys. Res. Communs.* 1981. V. 102. P. 624.
 42. Altounyan R. E.//*Acta Allergol.* 1967. V. 22. P. 487.
 43. Prazen J. M., Lewis R. A., Aaasten K. F. et al.//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1981. V. 78. P. 3195.
 44. Higgs G. A., Flower R. J., Vane V. R.//*Biochem. Pharma.* 1979. V. 18. P. 1939.
 45. Wallack D. P., Brown V. R.//*Biochim. Biophys. Acta*. 1981. V. 663. P. 361.
 46. Bertez G., Miguel M., Coquelet C. et al.//*Biochem. Pharma.* 1984. V. 33. № 11. P. 1757.
 47. Corey E. V., Cashman J. R., Kanther S. S., Wright S. W.//*J. Am. Chem. Soc.* 1984. V. 106. P. 1503.
 48. Funk M. O., Altender Jr., Altender A. W.//*Biochem. and Biophys. Res. Communs.* 1983. V. 114. № 3. P. 937.
 49. Kerdesky F. A. J., Holmes J. H., Schmidt S. P. et al.//*Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 18. P. 2143.
 50. Яхонто Л. Н., Каминка М. Е., Мастофанова М. Е.//Хим.-фарм. журн. 1987. Т. 21. № 10. С. 1173.
 51. Пат. 122518 Европа//С. А. 1985. V. 102, 78545.
 52. Orange R. P., Austen K. F.//*Adv. Immunol.* 1969. V. 10. P. 105.
 53. Patterson V. W., Phister J. R., Wagner P. V., Krishna Murthy P. V.//*J. Org. Chem.* 1983. V. 48. P. 2572.
 54. Corey E. V., Kanther S. S., Lansbury P. T.//*Tetrahedron. Lett.* 1983. V. 24. № 3. P. 265.
 55. Downing D. T., Ahern D. G., Bachta M.//*Biochem. Biophys. Res. Communs.* 1970. V. 40. P. 218.
 56. Bernstein P. R., Vacek E. P., Adams E. J. et al.//*J. Med. Chem.* 1988. V. 31. P. 692.
 57. Misra R. N.//*Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 16. P. 1973.
 58. Sipio W. V.//*Ibid.* 1985. V. 26. № 17. P. 2039.
 59. Kwok P.-Y., Mullerner F. W., Field V.//*J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 3692.
 60. Arai Y., Shinoji K., Konno M. et al.//*J. Med. Chem.* 1983. V. 26. P. 72.
 61. Corey E. J.//*Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 31. P. 3585.
 62. Vanderhoek V. Y., Bryant R. W., Bailey J. M.//*J. Biol. Chem.* 1980. V. 255. P. 1064.
 63. Vanderhoek V. Y., Bryant R. W., Bailey J. M.//*Ibid.* 1980. V. 255. P. 5996.
 64. Hativ F., Ratajczyk J. D., DeNet R. W. et al.//*J. Med. Chem.* 1987. V. 30. P. 254.
 65. Musser J. H., Utpal R. Ch., Sciotino S. et al.//*Ibid.* 1987. V. 30. P. 96.
 66. Arai Y., Shimaji K., Konno M. et al.//*Ibid.* 1983. V. 26. P. 72.
 67. Corey E. J., Park H., Barton A., Yasushi N.//*Tetrahedron*. 1980. V. 21. № 44. P. 4243.
 68. Nicolaou K. C., Petasis N. A., Seitz S. P.//*J. Chem. Soc. Chem. Communs.* 1981. P. 1195.
 69. Zamboni R., Rokach V.//*Tetrahedron. Lett.* 1983. V. 24. P. 331.
 70. Patterson Jr. J. W., Murthy P. V. K.//*J. Org. Chem.* 1983. V. 48. P. 4413.
 71. Feinmark S. V., Lindgren J. A., Claesson H. E. et al.//*FEBS Lett.* 1981. V. 136. P. 141.
 72. Morris J., Wishka P. J.//*Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. P. 143.
 73. Пат. 59, 95, 249 Япония//CA. 1984. V. 101, 230, 229q.
 74. Пат. 57, 118, 555 Япония//CA. 1981. V. 98, 53540f.
 75. Schewe T., Rapoport S. M., Kühn H.//*Adv. Enzym.* 1986. V. 58. P. 191.

76. Corey E. J., Nagata R./J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 26. P. 8107.
77. Corey E. J., Walter J. C./Ibid. 1987. V. 109. № 26. P. 8108.
78. Corey E. J., Cashman J. R., Kanther S. S., Weight S. W./Ibid. 1984. V. 106. № 5. P. 1503.
79. Summers J. B., Mazdiyazni H., Holms J. H. et al./J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 574.
80. Kerdesky F. A. J., Holms J. H., Schmidt S. P. et al./Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 18. P. 2143.
81. Kerdesky F. A. V., Schmidt S. P., Holms J. H. et al./J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 1177.
82. Kuhl P., Shiloh R., Jha H./Prostaglandins. 1984. V. 28. № 6. P. 273.
83. Serhan C. N., Hamberg M., Samuelsson B./Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 5335.
84. Kashihara Y., Neichi T., Murota S. et al./Biochim. Biophys. acta. 1984. V. 792. P. 92.
85. Neichi T., Kashihara Y., Murota S./Ibid. 1983. V. 753. P. 130.
86. Yoshimoto T., Furukawa M., Yamamoto S. et al./Biochim. Biophys. Res. Commun. 1983. V. 116. P. 612.
87. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т./Простагландины — молекулярные биорегуляторы. М.: Изд-во МГУ, 1985.
88. Morris H. R., Pipek P. V., Taylor J. R., Tippins J. R./Prostaglandins. 1981. V. 19. № 3. P. 371.
89. Higgs G. A., Flower R. J., Vane J. R./Biochem. Pharm. 1979. V. 28. P. 1959.
90. Bertez C., Miquel M., Coquelet C. et al./Ibid. V. 33. № 11. P. 1757.
91. Ghiglero-Berdez C., Coquelet C., Alazet A./Eur. J. Med. Chem. 1987. V. 22. № 2. P. 147.
92. Miyamoto T., Obata T./Int. Congr. Ser. 1983. V. 623. P. 78.
93. Yoshinocoto T., Yokoyama Ch., Ochi K. et al./Biochem. Biophys. acta. 1982. V. 713. № 2. P. 470.
94. Kato K., Terao S., Shimamoto N., Hirata M./J. Med. Chem. 1988. V. 31. № 4. P. 793.
95. Fiedlep-Nagy C., Hamilton J. C., Batual-Bernardo C., Coffey V. W./Fed. Proc. 1983. V. 41. P. 919.
96. Honn K. V., Dunn Jr. J. R./FEBS Lett. 1982. V. 139. № 1. P. 65.
97. Egan R. W., Tischler A. N., Baptista E. M. et al./Advances in Prostaglandins, Thromboxane and Leucotriene Research. 1983. V. 11. P. 151.
98. Bach M. K., Braschler J. R., Smith M. W. et al./Prostaglandins. 1982. V. 23. P. 759.
99. Augstein V., Farmer J. B., Lee T. B. et al./Nature New Biology. 1983. V. 258. P. 215.
100. Casey F. B., Appleby B. J., Buck D. C./Prostaglandins. 1983. V. 25. № 1. P. 1.
101. Gibian M. J., Singh K./Biochem. Biophys. Acta (L). 1986. V. 878. № 1. P. 79.
102. Yamaoka A., Sumimoto H., Takeshige K. et al./Ibid. 1987. V. 918. № 3. P. 284.
103. Mobley A., Tanisawa H., Iwanaga T. et al./Ibid. 1987. № 2. P. 115.
104. Corey E. J., Niwa H., Falck J. R./J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 6. P. 1586.
105. Corey E. J., Ekrich T. M./Tetrahedron Lett. 1984. V. 24. № 3. P. 2419.
106. Мягкова Г. И., Демин П. М., Белослудцев Ю. Ю. и др./Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 415.
107. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Демин П. М. и др./Там же. 1988. Т. 14. № 1. С. 100.
108. Кори Е. Дж./Современные направления в органическом синтезе. М.: Мир, 1986. С. 12.
109. Van de Steen D., Pabon H. J. J., van Dorp D. A./Rec. trav. chim. 1963. № 9—10. P. 1015.
110. Kunau W. H., Lehman H., Grass R./Z. Physiol. Chem. 1971. B. 352. S. 542.
111. Pabon H. J. J., van der Steen D., van Dorp D. A./Rec. trav. chim. 1965. V. 34. № 9—10. P. 1319.
112. Brown C. A., Ahudja V. K./J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 12. P. 2226.
113. Schlosser M./Top. Stereochem. 1970. V. 5. P. 1.
114. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Демин П. М., Евстигнеева Р. П./Биоорган. химия. 1986. Т. 12. 10. С. 1425.
115. Baker S. R., Jamison W. B., Kay S. W. et al./Tetrahedron Lett. 1980. V. 24. № 1. P. 33.
116. Corey E. J./Experientia. 1982. V. 38. № 11. P. 1259.
117. Adams J., Leblanc Y., Rocach J./Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 12. P. 1227.
118. Osbond J. M., Philipott P. G., Wickens J. C./J. Chem. Soc. 1961. P. 2779.
119. Normant J. F., Bourgoin M., Rone A.-M./Compt. rend. Ser. C. 1974. V. 270. P. 354.
120. Horie T., Tsukayama M., Kourai H. et al./J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 2256.
121. Perchenock G., Uzinkas J., McCarthy M. E. et al./Ibid. 1986. V. 29. P. 1442.
122. Marshall W. S., Goodson T., Cullinan J. et al./Ibid. 1987. V. 30. P. 682.
123. Nusser J. H., Kubrak D. M., Chang J. et al./Ibid. 1987. V. 30. P. 400.
124. Jackson W. P., Islip P. J., Kneen J. et al./Ibid. 1988. V. 31. P. 499.
125. Rieu J. P., Boucherle A., Cousse H., Mouzin H./Tetrahedron. 1986. V. 42. № 15. P. 4095.
126. Massicot J. G., Soberman, Ackerman R. J. et al./Prostaglandins. 1986. V. 32. № 4. P. 481.
127. Nizawa M., Fujimoto Y./Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. № 3. P. 1419.
128. Kitamura S., Iida T., Shirahata K., Kase H./J. Antib. 1986. V. 39. № 4. P. 589.
129. Kitamura S., Hashizume K., Iida T., Miyashita E. et al./Ibid. 1986. V. 39. № 8. P. 1160.

130. Mansury P., Cucuron G., Biatry B., Battiony B. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988. V. 151. № 1. P. 339.
131. Yanashigawa A., Lefer M. A., Elisseou E. M., Nicolaou K. C.//Prostaglandins. 1986. V. 31. № 6. P. 1063.
132. Chapkin R. S., Miller C. C., Sommers S. D., Erickson K. L.//Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988. V. 153. № 2. P. 799.
133. Мягкова Г. И., Белослудцев Ю. Ю., Демин П. М. и др./Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 12. С. 1693.
134. Белослудцев Ю. Ю., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П. и др./Там же. 1986. Т. 12. № 12. С. 1693.

Московский институт тонкой химической
технологии им. М. В. Ломоносова