

УДК 547.9+542.95+577.1

© 1992 г.

**ГЕТЕРОПРОСТАНОИДЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ**

*Лахвич Ф. А., Пашковский Ф. С., Королева Е. В.*

Рассмотрены и систематизированы данные по синтезу и биологической активности гетероаналогов простагландинов. Обсуждается связь между активностью и строением гетеропростаноидов.  
Библиография – 170 ссылок.

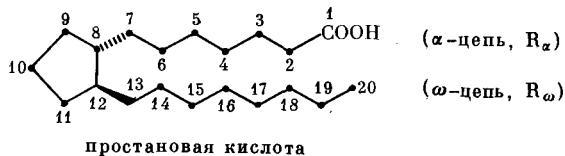
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	456
II. Синтез гетероциклических простаноидов . . . . .	458
III. Гетероаналоги по $\alpha$ - и $\omega$ -цепям . . . . .	470
IV. Гетероаналоги секопростаноидов . . . . .	473
V. Гетероаналоги циклических эндоперекисей . . . . .	477
VI. Гетероаналоги простациклина . . . . .	479
VII. Биологическая активность гетеропростаноидов . . . . .	483

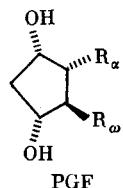
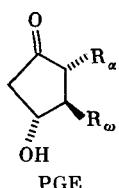
**I. ВВЕДЕНИЕ**

Простагландины (PG) являются уникальным классом природных низкомолекулярных биорегуляторов, которые синтезируются практически во всех органах и тканях животных и человека и играют чрезвычайно важную роль в функционировании организма в норме и патологии.

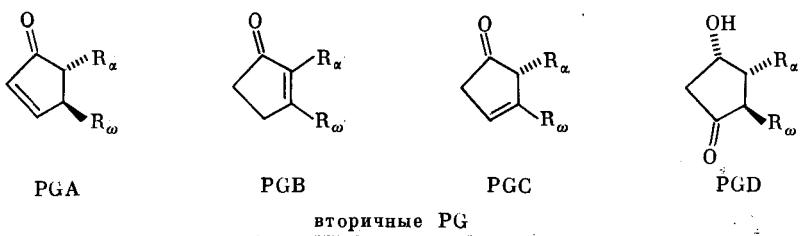
По химическому строению они являются ненасыщенными полиоксикислотами – производными гипотетической двадцатиатомной простановой кислоты



$C_7$ -Карбоксиалкильная цепь простагландинов называется  $\alpha$ -цепью, а  $C_8$ -алкильная –  $\omega$ -цепью. Характер функционализации пятичленного кольца определяет тип простагландинов. Из них простагландины Е- и F-типа относятся к первичным PG, а простагландинги типов A, B, C и D образуют группу вторичных PG.

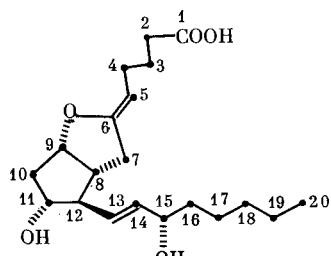


первичные PG

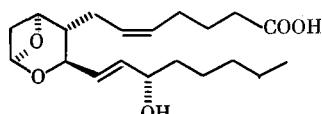


Различают три серии природных PG. Первая характеризуется наличием одной  $\Delta^{13}$ -транс-двойной связи, вторая содержит дополнительную  $\Delta^5$ -цис-двойную связь. В PG третьей серии кроме названных имеется  $\Delta^{17}$ -цис-двойная связь. Число кратных связей в боковых цепях отмечают цифровым подстрочным индексом (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> и т. д.).

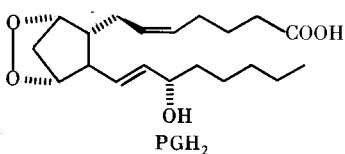
Простациклин (PGI<sub>2</sub>) — 6,9 $\alpha$ -оксидо-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -дигидропроста-5(*Z*)-13(*E*)-диеновая кислота, простагландиновые эндоперекиси (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) и тромбоксан (TxA<sub>2</sub>), так же, как и первичные PG, являются биосинтетическими продуктами каскада арахидоновой кислоты и наиболее важными биомолекулами ее метаболизма.



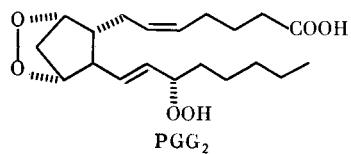
простациклин (PGI<sub>2</sub>)



тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)



простагландиновые эндоперекиси



PGG<sub>2</sub>

Крайне низкое содержание PG, циклических эндоперекисей и простациклина в природных объектах, чрезвычайно широкий спектр биологического действия, химическая и метаболическая неустойчивость препаратов на их основе — факторы, стимулирующие разработку синтетических методов получения этих, а также модифицированных соединений (аналогов природных прототипов) с более специфическим и пролонгированным действием для нужд медицины и сельского хозяйства.

Среди множества синтезированных аналогов простагландинов значительное место занимают гетеропростаноиды — соединения, у которых один или несколько атомов углерода простаноидного скелета заменено гетероатомами (азот, кислород, сера). Синтез и биологическая активность таких соединений и составляют предмет настоящего обзора; также рассматриваются гетероаналоги циклических эндоперекисей (PGH) и простациклина (PGI), в которых кроме атомов углерода скелета на азот и серу замещены атомы кислорода эндоперекисного и цис-енолэфирного фрагментов.

В отличие от ранее опубликованных обзоров [1–3], посвященных в основном подробному анализу конкретных схем синтеза гетероаналогов PG, циклических эндоперекисей и простациклина, в данном обзоре внима-

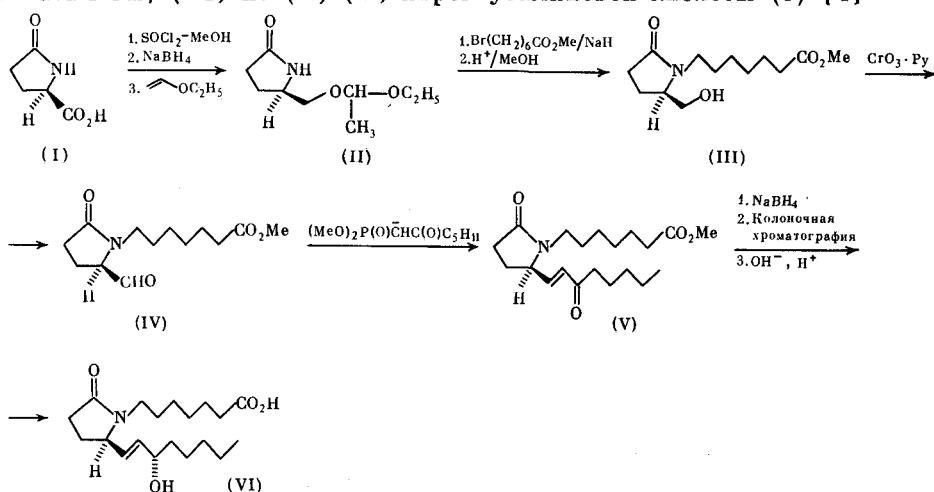
ние главным образом уделено анализу методологии формирования гетеропростаноидного скелета, а также зависимости биологических свойств от структуры.

## II. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОСТАНОИДОВ

При построении гетеропростаноидного скелета основываются на следующих основных подходах: 1) регио- и стереоизбирательное введение боковых цепей ( $R_a$  и  $R_b$ ) или их фрагментов в соответствующие гетероциклические соединения; 2) синтез на основе ациклических длинноцепочечных предшественников, несущих боковые цепи или их заготовки, когда гетероциклическая система формируется на одной из промежуточных либо на самой последней стадии синтеза; 3) региоселективное введение гетероатома в циклическую часть простаноидного скелета 11-норпростаноидов.

### 1. Гетеропростаноиды на основе гетероциклических предшественников

Рассматриваемый подход широко используется в синтезе гетероциклических простаноидов. Его конкретную реализацию можно проиллюстрировать на примере получения оптически активного ( $12R,15S$ )- $(-)$ -11-дезокси-8-аза-PGE<sub>1</sub> (VI) из ( $R$ )- $(+)$ -пироглутаминовой кислоты (I) [4]



После превращения в ( $R$ )-этоксиэтиловый эфир (II) последний алкилировали метоксикарбонил-7-бромгептаном. Снятие защиты и окисление по Коллинзу образующегося при этом спирта (III) привело к ( $R$ )-альдегиду (IV). Взаимодействие синтона (IV) с диметил-2-оксогептилфосфонатом по Виттигу дает ( $R$ )-енон (V), который при восстановлении борогидридом натрия приводит к смеси 15-эпимеров целевого 8-азапростаноида. Хроматографическое разделение последних и мягкий гидролиз сложноэфирной группы в 15 $S$ -изомере завершает синтез ( $12R,15S$ )-11-дезокси-8-аза-PGE<sub>1</sub> (VI).

В табл. 1 представлены другие примеры гетеропростаноидов, полученных с применением аналогичных схем, опубликованных за последние 10–12 лет. В большинстве случаев  $\alpha$ -цепи в гетероциклические предшественники вводили с применением классических методов N- и C-алкилирования (либо ацилирования).  $\omega$ -Цепи в продуктах алкилирования формировали с использованием метода фосфонатной конденсации по Виттигу – Хорнеру – Эммонсу после трансформации функциональных групп в положении 12 (по PG-нomenklатуре) в альдегидную.

Данный подход также включает ряд схем синтеза 11-оксапростаноидов F<sub>2 $\alpha$ ( $\beta$ )</sub>-серии на основе природных гетероциклических соединений – сахаров

Таблица 1

## Гетеропростаноиды на основе гетероциклических предшественников

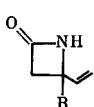
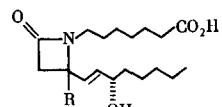
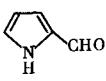
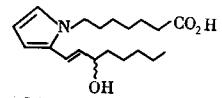
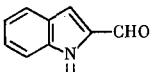
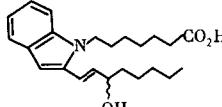
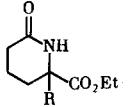
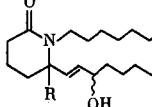
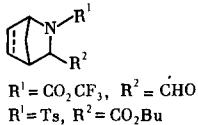
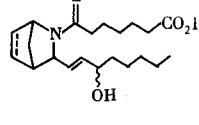
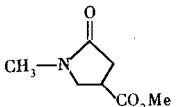
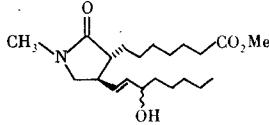
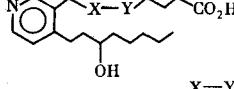
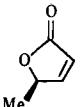
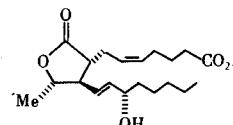
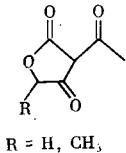
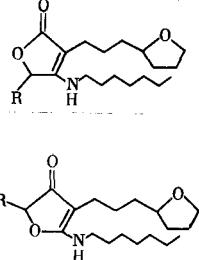
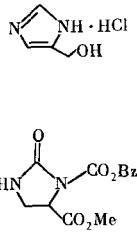
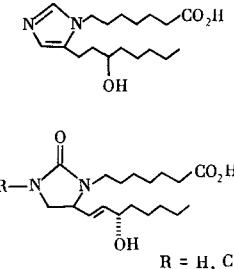
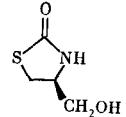
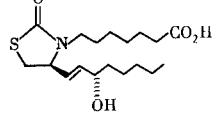
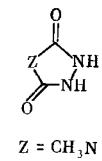
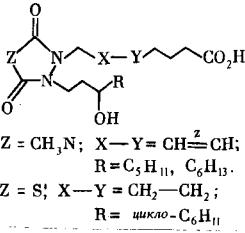
Тип гетеропростаноида	Исходный гетероциклический предшественник	Структурная формула	Ссылки
8-Аза-	 $R = H, CH_3$	 $R = H, CH_3$	[5]
			[6]
			[6]
	 $R = H, CH_3$	 $R = H, CH_3$	[7]
	 $R^1 = CO_2CF_3, R^2 = CHO$ $R^1 = Ts, R^2 = CO_2Bu$	 $Z = H_2, Z = O$	[8, 9]
10-Аза-			[10]
		 $X - Y = CH = CH$ $CH_2 - CH_2$	[11]
10-Окс-			[12]

Таблица 1 (окончание)

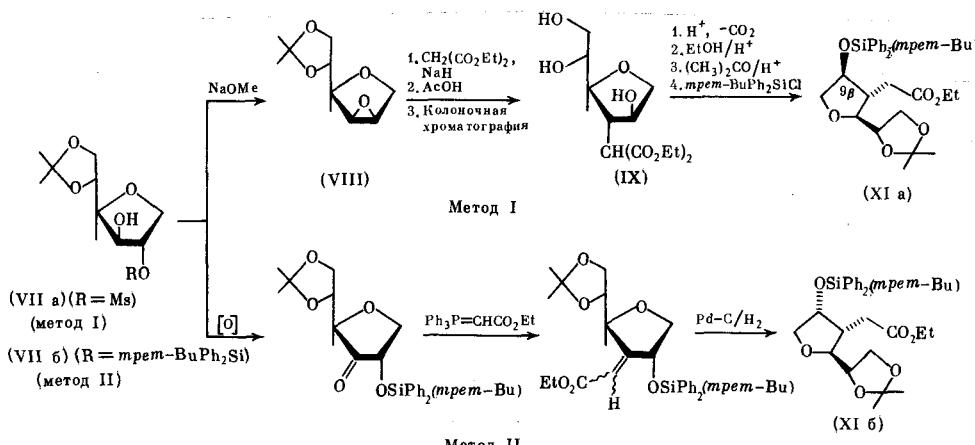
Тип гетеропростаноида	Исходный гетероциклический предшественник	Структурная формула	Ссылки
10-Окса-13-аза-, 11-Окса-13-аза-	 $R = H, CH_3$		[13]
8,10-Диаза-			[14]
8-Аза-10-тиа-			[15]
8,10,12-Триаза-, 10-тиа-8,12-диаза			[16]

и дигидросахаров [19–21]. Фуранозный цикл последних является удобной заготовкой гетероциклической системы 11-оксааналогов PG. Боковая *вич*-диольная либо другая аналогичная ей группировка, находящаяся по соседству с гетероатомом цикла, служит предшественницей альдегидной функции, необходимой для формирования  $\omega$ -цепи.

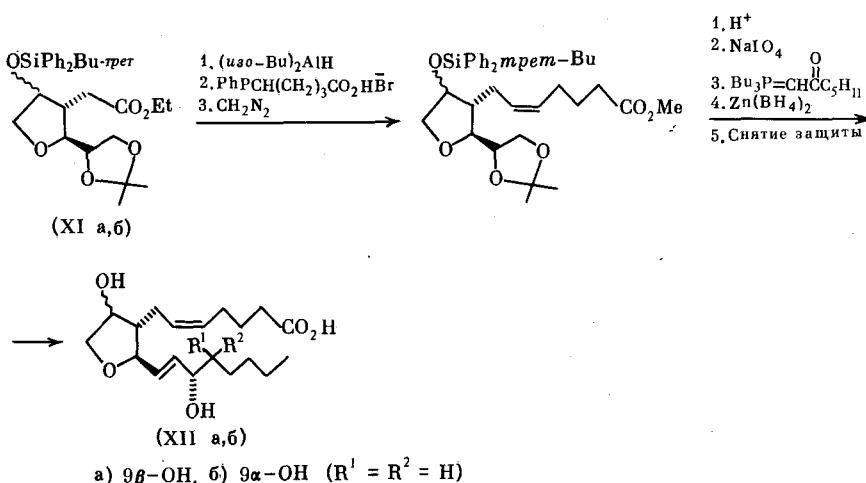
Ключевой этап формирования структуры 11-оксапростаноидов на основе сахаров (дигидросахаров) – замещение их С(3)-гидроксигруппы на этоксикарбонилметиленовую, являющуюся заготовкой  $\alpha$ -цепи. Такое замещение может быть осуществлено двумя методами.

Так, в синтезе 11-окса-PGF<sub>2α(β)</sub>-простаноидов (XIIa, б) на основе производных 1,4-ангило-D-глюцитола (VIIa, б) [19] метод I включает присоединение малонового эфира к эпоксиду (VIII) с выделением целевого региоизомера (IX), его последующий гидролиз и декарбоксилирование. Метод II заключается в избирательном окислении C(3)-гидроксильной группы с последующей обработкой образующегося 3-кетопроизводного соотвествующим фосфораном и стереоселективным восстановлением экзоциклической кратной связи в соединении (X).

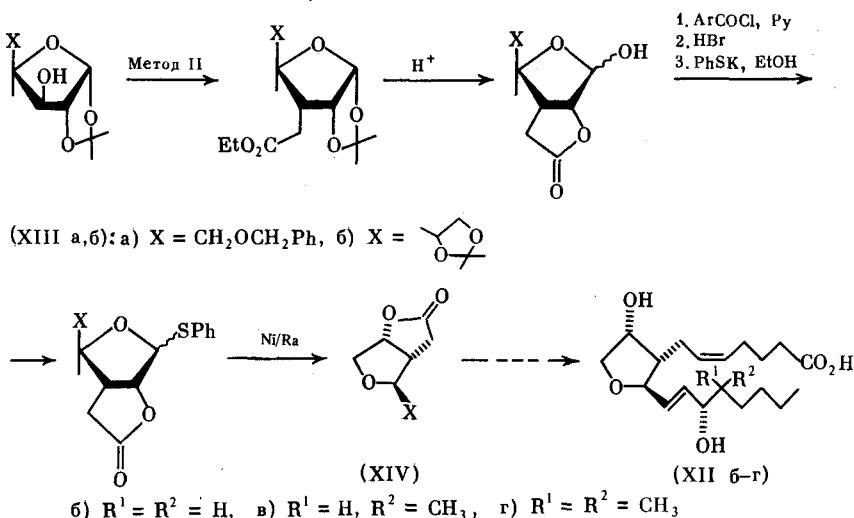
При этом следует отметить, что метод введения этоксикарбонилметиленовой группы определяет стереохимию хирального центра в положении 9 (по PG-нomenклатуре).



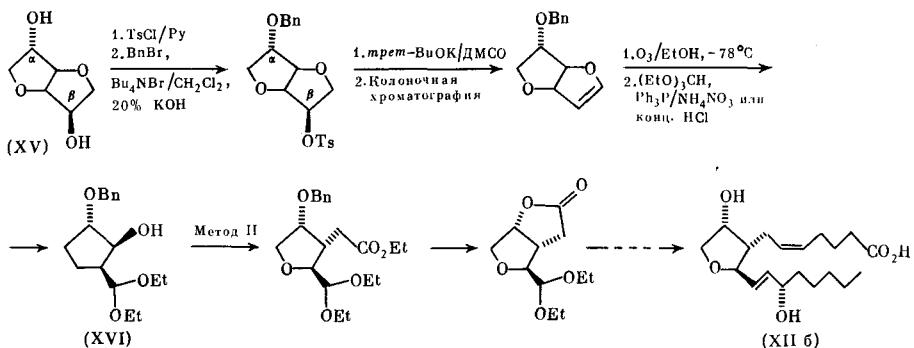
Диастереомерные синтоны (XIa, б) использовали для получения целевых гетеропростаноидов последовательностью классических превращений



В синтезе 11-оксапростаноидов (XIIб-г) на основе производных D-ксилозы (XIIIa) и D-глюкозы (XIIIb) [20] после введения этоксикарбонилметиленовой группы по методу II и кислотного гидролиза C(1)-гликозидный гидроксил элиминируют через тиофенильные производные гидрогенолизом над никелем Ренея с образованием оксааналогов лактона Кори (XIV).



Аналогичный подход использовали в синтезе 11-окса-PGF<sub>2α</sub> (XIIб), исходя из 1,4:3,6-диангидро-D-сорбитола (XV) [21], который предварительной серией превращений трансформировали в фуранол (XVI).

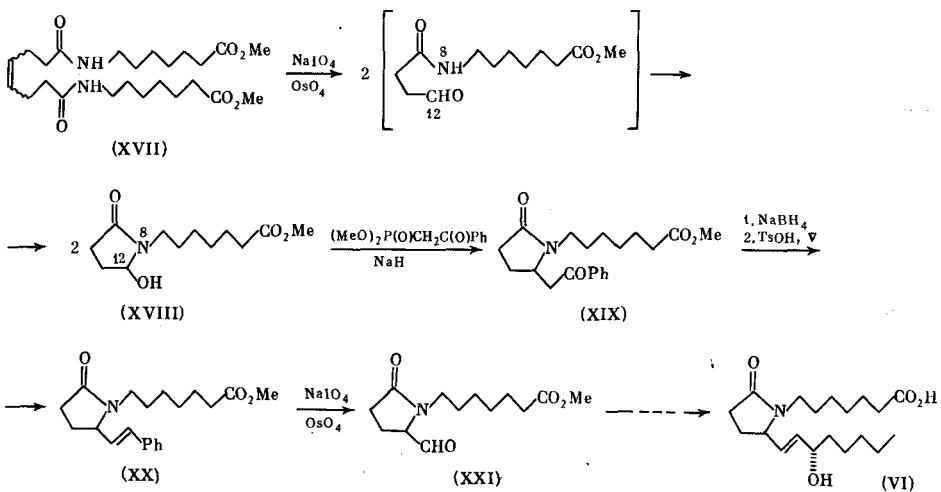


## 2. Гетероциклические простаноиды на основе ациклических предшественников

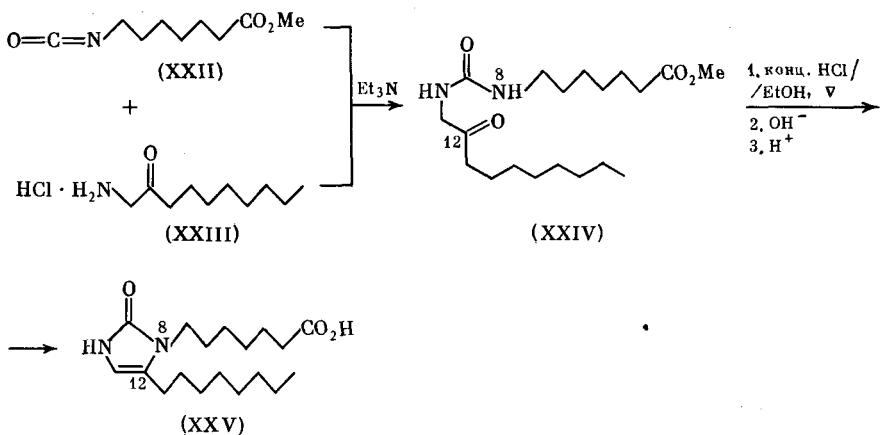
В зависимости от типа соединения молекулярных фрагментов при формировании гетероциклических систем схемы синтеза гетероциклических простаноидов на основе ациклических предшественников можно подразделить на пять основных групп: схемы синтеза, включающие 8,12-, 8,9-, 9,10-, 10,11- и 11,12-тип замыкания гетероцикла.

### а) Схемы, включающие 8,12-тип замыкания гетероцикла

При получении ключевого синтона 11-дезокси-8-азапростаноидов (XXI) на основе диамида (XVII) циклизация длинноцепочечного предшественника происходит после окислительного расщепления в последнем (*E, Z*)-кратной связи. Конденсация образующегося при этом циклического лактама (XVIII) с натриевой солью диметилфенацилфосфоната дает кетолактам (XIX), от него к синтону (XXI) приходят через последовательность превращений (XIX)–(XX)–(XXI) [22].

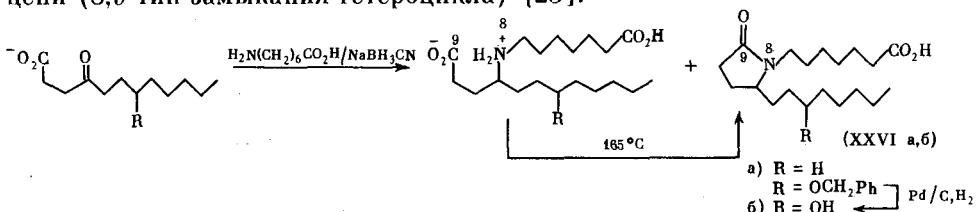


В схеме синтеза 11,12-дегидро-8,10-диазапростаноида (XXV) на основе изоцианата (XXII) и  $\beta$ -аминоакетона (XXIII) исходные компоненты уже в готовом виде несут боковые цепи. Формирование гетероциклической системы в данном случае происходит в две стадии — через первоначальное образование аддукта (XXIV) и его последующую циклизацию [23]



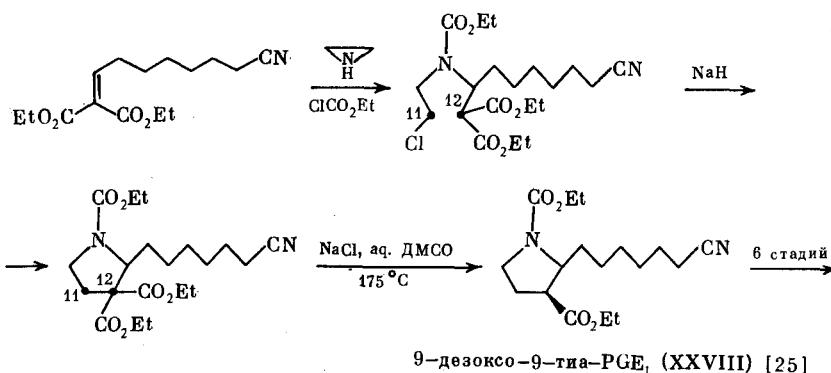
### б) Схемы, включающие 8,9- и 11,12-типы замыкания гетероцикла

В синтезе 8-аза-9-оксопростановой кислоты (XXVIa) и ее 15-гидроксипроизводного (XXVIb) образование гетероцикла происходит после формирования (и частично одновременно с формированием)  $\alpha$ -простаноидной цепи (8,9-тип замыкания гетероцикла) [23].

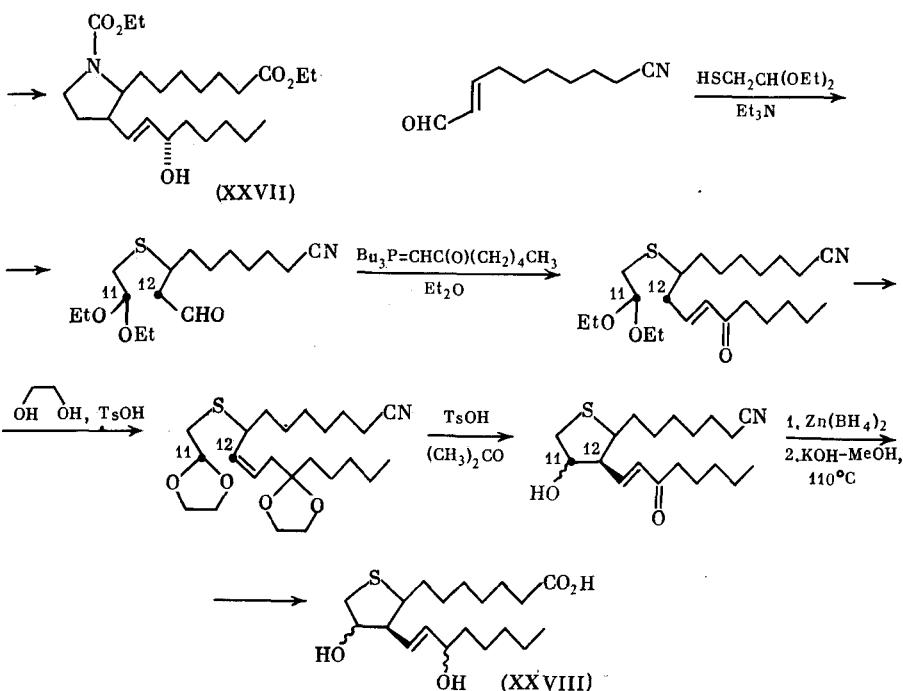


11,12-Тип замыкания гетероцикла включают ранние схемы синтеза 9-аза- (XXVII) и 9-типа- (XXVIII) простаноидов. Ключевые стадии формирования последних следующие:

9-N-карбетокси-11-дезокси-PGE<sub>1</sub> (XXVII) [24]



9-дезоксо-9-тиа-PGE<sub>1</sub> (XXVIII) [25]



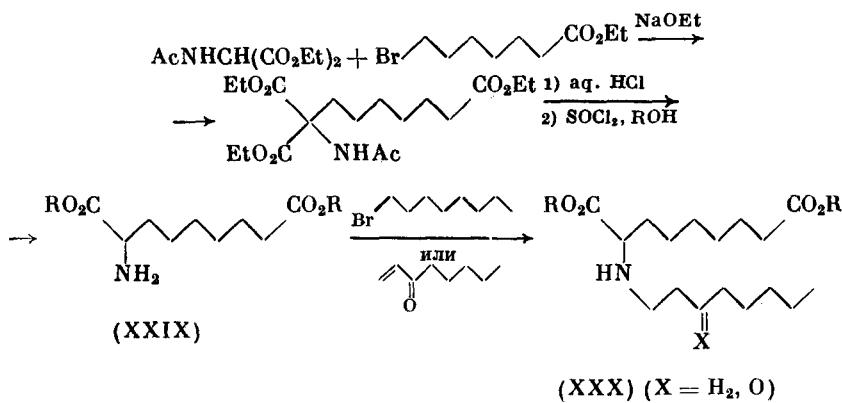
Как видно из схем, гетероциклический фрагмент может формироваться на разных стадиях построения простаноидного скелета.

### в) Схемы, включающие 9,10- и 10,11-типы замыкания гетероцикла

К названным группам относятся в основном схемы получения простаноидов с атомами азота в местах сочленения цикла и боковых цепей. Ключевыми синтонами для таких гетероаналогов являются длинноцепочечные  $\alpha$ -аминоэфиры и аминодиэфиры, стандартная схема синтеза которых приведена на примере аминодиэфиров азелаиновой кислоты (XXIX) и их N-алкилпроизводных (XXX) [26].

В табл. 2 приведены примеры получения гетеропростаноидов с использованием таких и родственных им синтонов.

Характерным для этой группы схем является образование продуктов (XXXI)–(XXXVIII) конденсации ряда реагентов по атомам азота аминодиэфиров и соответственно наличие стадии циклизации этих веществ. Хотя следует указать, что для некоторых схем, включающих термическую

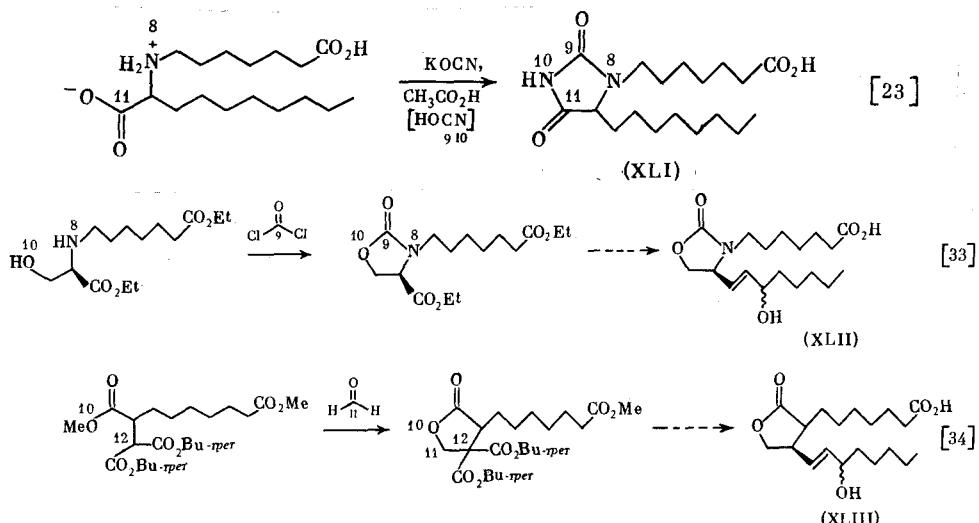


циклизацию, отнесение к данной группе является условным, так как получение продуктов конденсации и замыкание гетероцикла обычно проводят в одну стадию.

К этому типу также относится схема получения 11-азапростаноидов (XL) на основе предшественника (XXXIX).

#### г) Схемы, включающие смешанный тип замыкания гетероцикла

Синтез 8,10-диаза-(XL), 10-окса-8-аза- (XLII) и 10-оксааналога (XLIII) не включает образования продуктов конденсации типа (XXXI) – (XXXVIII). Суммарная реакция представляет собой как бы внедрение реагента между положениями 8,11-, 8,10- и 10,12-длинноцепочных простаноидных предшественников ((8,9+10,11)-, (8,9+9,10)- и (10,11+11,12)-типы замыкания гетероцикла соответственно).

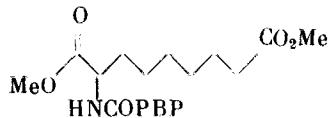
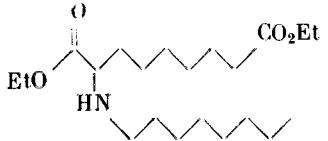
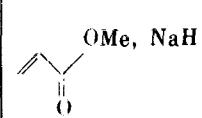
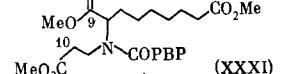
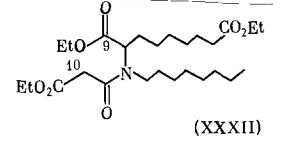
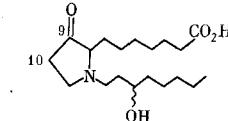
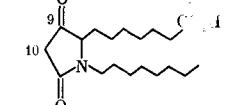
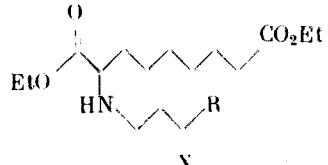
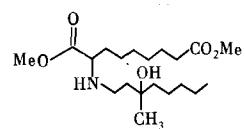
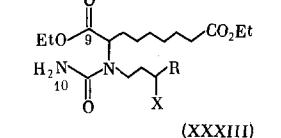
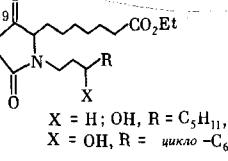
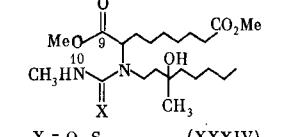
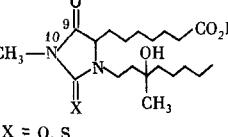


В табл. 3 приведены примеры формирования гетероциклических простаноидных фрагментов на основе длинноцепочных синтонов, содержащих вицинально расположенные функциональные группы либо двойную связь в положении 8 и 12 будущей структуры простаноида. Замыкание гетероциклов при синтезе рассматриваемых аналогов можно отнести к типам (9,10+10,11)- и (8,9+11,12).

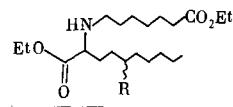
Таблица 2

## Синтез гетеропростаноидов, включающий 9,10- и 10,11-типы замыкания гетероцикла

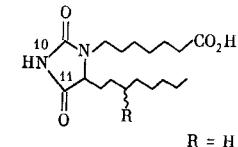
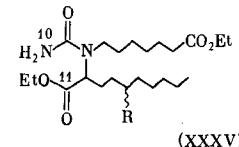
466

Тип гетеропростаноида	Предшественник	Реагент	Продукт конденсации	Структурная формула	Ссылки
12-Аза-	 	 	 	 	[27]
					[26]
10, 12-Ди-аза-	 	HCNO			[28–30]
		MeNCO или MeNCS			[31]

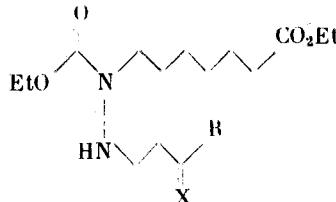
8,10-Диаза-



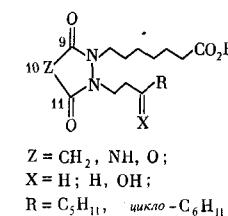
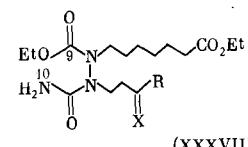
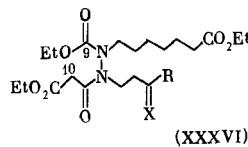
HCNO



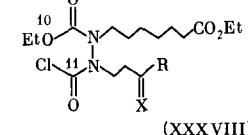
[29]

8,12-Диаза-  
8, 10, 12-  
триаза-,  
10-окса-8,  
12-диаза $\text{EtO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  
ДЦГК

HCNO

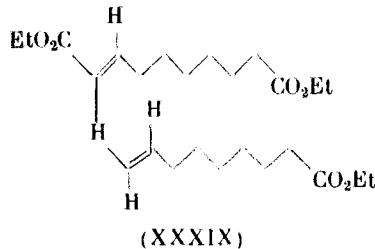
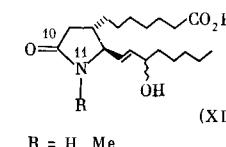
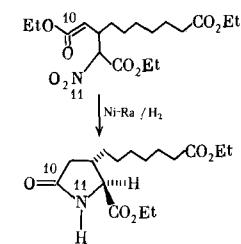


[48]

 $\text{COCl}_2$ 

8

11-Аза-

 $\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  
Тритон Б

[32]

79

Таблица 3

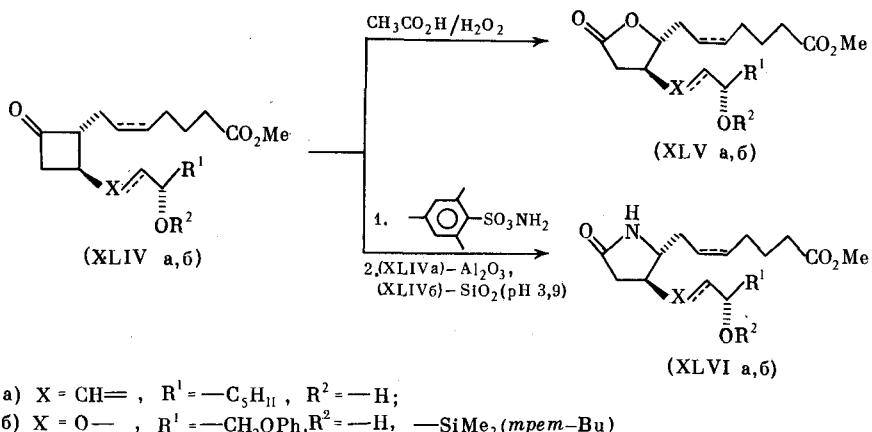
## Синтез гетеропростаноидов по смешанному типу замыкания гетероцикла

Тип гетеропростаноида	Длиноцепочечные бифункционализованные предшественники	Реагенты	Продукты циклизации	Структурная формула	Ссылки
9, 11-Диокса-		$(\text{CH}_2\text{O})_n$			[35]
		$(\text{CH}_2\text{O})_n$ , $\text{COCl}_2$ , $\text{CSCl}_2$ , $\text{POCl}_3/\text{MeOH}$ , $\text{SOCl}_2$			[36]
9,11-Дитиа-		$\text{S}\equiv\text{SK}$			[36]
10-Аза-		$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ , $\nabla$			[37]

9-Окса-(тиа)		NaXCH2CO2Et, X=O, S			[38, 39]
11-Аза-		AcNHCH(CO2Et)2, EtONa			[32]
8-Аза-11-тиа-		HSCH2CO2Me			[23]
9-Тиа-12-аза-					[40]

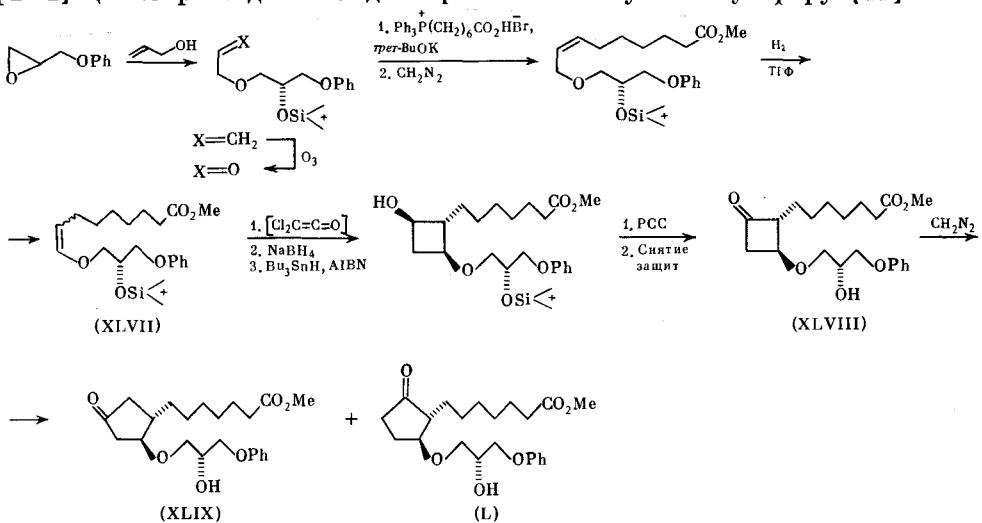
### 3. Гетероциклические простаноиды на основе 11-нораналогов PG

Реакция расширения цикла 11-норпростаноидов (XLIVa, б) использовалась в синтезе 9-окса- (XLVa), 9-аза- (XLVIa) аналогов PGE<sub>2</sub>, а также 9,13-диокса- (XLVb) и 9-аза-13-окса- (XLVIb) простаноидов. Во всех случаях введение гетероатома в простаноидный скелет происходило с полной региоселективностью [5, 41].



### III. ГЕТЕРОАНАЛОГИ ПО $\alpha$ - И $\omega$ -ЦЕПЯМ

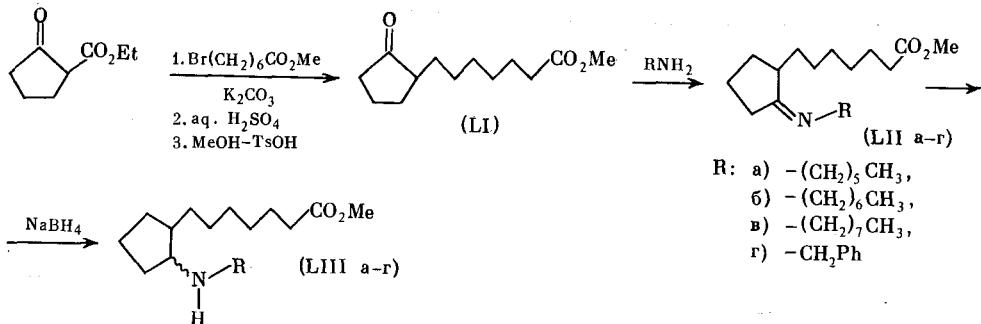
Синтез 13-оксапростаноидов (XLVIII)–(L) основан на первоначальном формировании винилового эфира (XLVII), несущего обе простаноидные цепи с гетероатомом в соответствующем положении. Построение циклической части простаноида (XLVIII) происходит в результате реакции [2+2]-циклоприсоединения дихлоркетена к полученному эфиру [41].



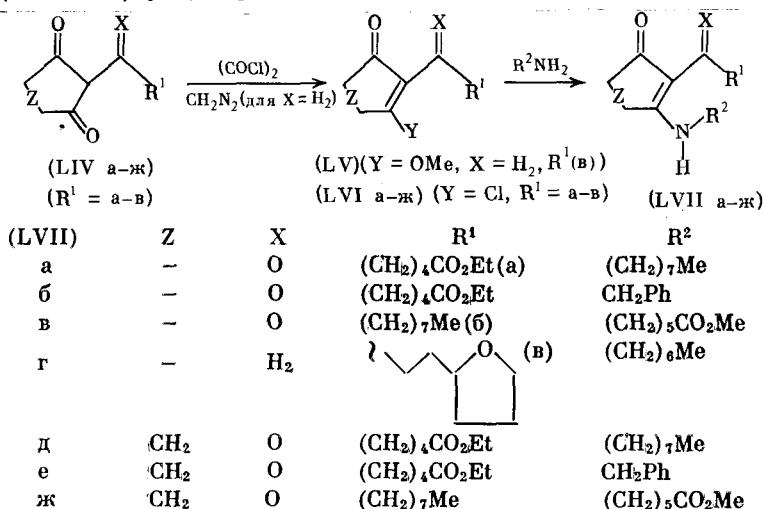
Однако в большинстве схем синтеза 7- и 13-гетеропростаноидов используются функционализированные пятичлененные предшественники. При этом гетероатом может входить как в состав последних, так и в состав функциональных группировок фрагментов простаноидных цепей.

Так, ключевой стадией формирования гетеропростаноидного фрагмента 13-азапростаноидов (LIIIa–г) является присоединение алифатических

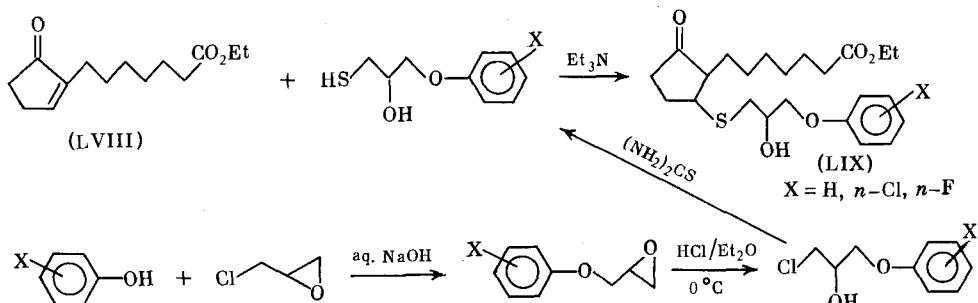
аминов по карбонильной группе кетоэфира (**LI**) с последующим восстановлением образующихся при этом азометинов (**LIIa–г**) [42]



Общая ключевая стадия синтеза 13-аза-, 7-оксо-13-аза- и 13-оксо-7-азапростаноидов (**LVIIa–ж**) на основе циклических  $\beta$ -ди- и  $\beta$ -трикетонов (**LIVa–ж**) – присоединение аминов к енолэфиру (**LV**) или кетовинилхлоридам (**LVIa–ж**) [13, 43]

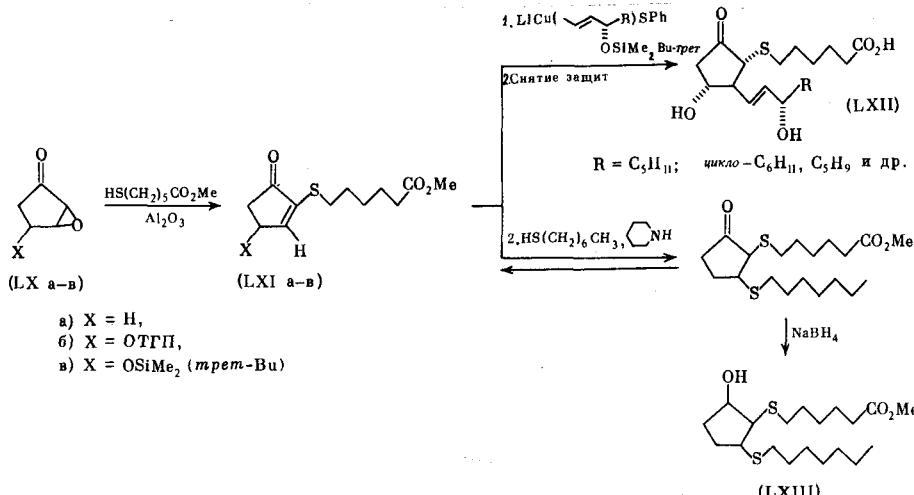


Наиболее распространенный метод формирования 13-тиапростаноидов заключается в присоединении меркаптанов, отвечающих  $\omega$ -цепи, по кратной связи 2-алкилзамещенных циклопентенонов. Например, 13-тиа-16-арилокси-17,18,19,20-тетранор-PGE<sub>1</sub> (**LIX**) синтезировали на основе классического синтона (**LVIII**) [44]



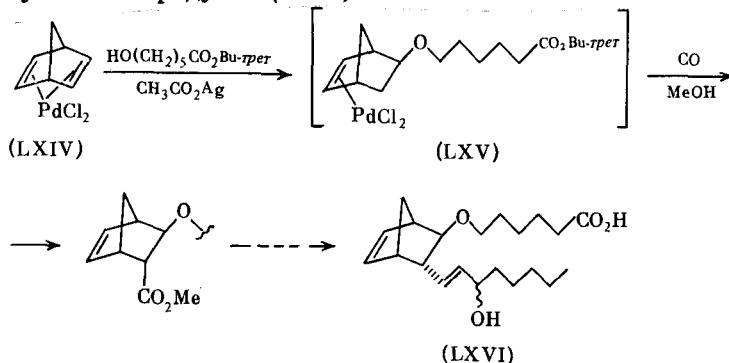
Аналогичная схема использовалась в синтезе бициклических 13-тиапростаноидов [45], а также 11-гидрокси-13-тиааналогов [46].

7-Тиапростаноиды (LXII) получили на основе циклических эпоксикиетонов (LXb, в) [47, 48]. Присоединение меркаптана, отвечающего структуре  $\omega$ -простаноидной цепи, к еону (LXIa) приводит к малостабильному вследствие ретромихаэлевской реакции 7,13-дитиапростаноиду, восстановление 9-кетогруппы в котором дает стабильный аналог (LXIII) [49]

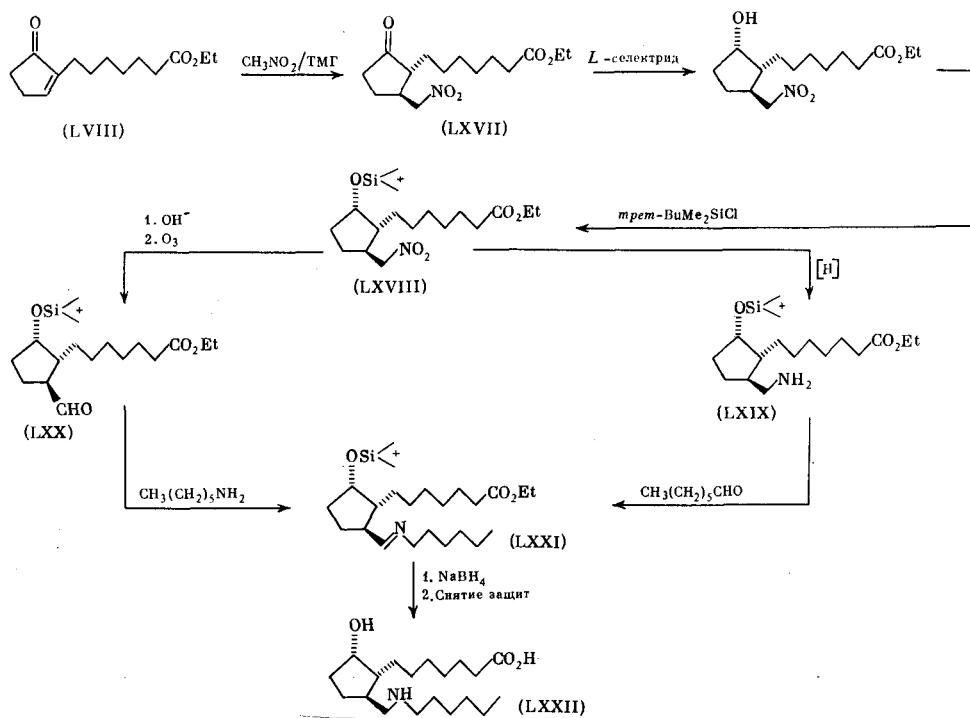


Наиболее широко используемый подход к получению 7-оксааналогов PG – алкилирование циклопентаноидных синтонов по 8-гидроксифункции алкилгалогенидами, отвечающими структуре  $\alpha$ -цепи [50].

В работе [51] бициклический 7-оксапростаноид (LXVI) получили в результате оксипалладирования комплекса норборнадиена (LXIV)  $\epsilon$ -гидроксиэфиром капроновой кислоты с последующим прямым карбонилированием промежуточного продукта (LXV)

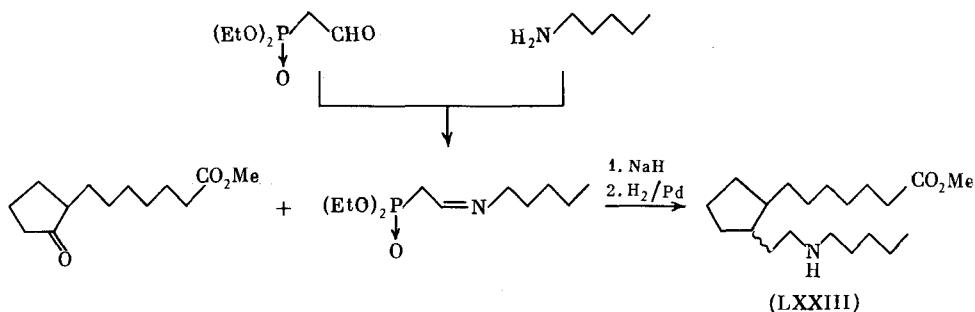


Аналогичный рассмотренному для 7- и 13-гетеропростаноидов принцип построения боковых цепей с другим положением в них гетероатома можно проиллюстрировать на примере синтеза 14-азапростаноида (LXXII) [52]. Присоединение нитрометана по Михаэлю к циклопентенону (LVIII) приводит к нитрометилпроизводному (LXVII). После селективного восстановления L-селектридом 9-кетогруппы в последнем и защиты образующегося при этом спирта формирование  $\omega$ -цепи осуществляли двумя методами: через восстановление нитрогруппы в соединении (LXVIII) и последующую конденсацию аминопроизводного (LXIX) с гексаналем либо через озонирование нитроната дизифира (LXVIII) с образованием альдегида (LXX) и его дальнейшее взаимодействие с гексиламином. Конечной стадией синтеза является борогидридное восстановление образующегося в обоих случаях азометина (LXXI)



Для стыковки фрагментов гетеропростаноидных цепей также использовались методы нуклеофильного замещения тозилатов (мезилатов) соответствующими алкилтиолятами (13, 14 и 15-тиапростаноиды [53]), радикального и михаэлевского присоединения алкилмеркаптанов по терминалльным кратным связям (4-тиа-, 5-тиа- и 6-тиапростаноиды [48]), алкилирования фенолятов либо алкоголятов различными галогеналкилами (3-оксапростаноиды [54]), алкохсиенаминирования полуацеталей (4-окса-5-азапростаноиды [55]), образования амидной (13- и 14-аза- [56, 57]) и сульфамидной связей (бензолсульфонамидопростаноиды [57–62]).

Альтернативный подход к простаноидам такого типа – присоединение независимо сформированной гетеропростаноидной цепи к циклопентаноидным синтонам, как например в синтезе метилового эфира 15-азапростана-15-ида (LXXXIII) [42]



#### IV. ГЕТЕРОАНАЛОГИ СЕКОПРОСТАНОИДОВ

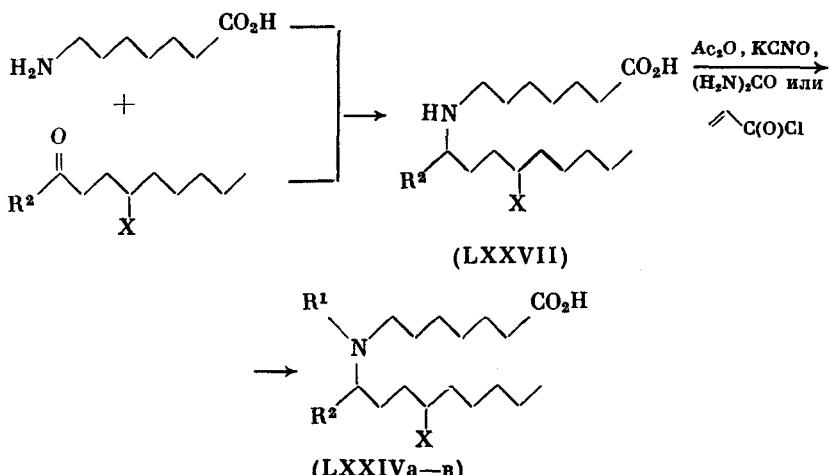
С точки зрения структурных особенностей секопростаноиды представляют из себя как бы ациклические предшественники простаноидов. Тем не менее такие «недостроенные простаноиды» проявляют выраженную простагландиноподобную активность. В связи с тем, что в предыдущих

обзорах этой группе биологически активных веществ не было уделено внимания, мы сочли необходимым коснуться этого вопроса.

Синтезированные гетероаналоги относятся к 11,12- [63–67], 8,12-[68, 69], а также фурансодержащим секопростаноидам [70].

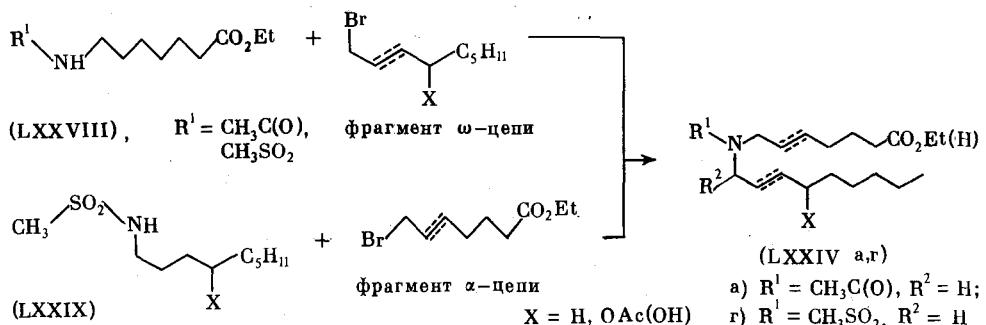
11,12-Секопростаноиды в основном представлены N-ацил-N-алкил-7-аминогептановыми кислотами типа (LXXIVa–в), 7-(N-алкилметансульфонамида)гептановыми кислотами (LXXIVг), 8-алкилтио(сульфинил, сульфонил)-12-гидроксикислотами (LXXVa–в), а также 8-ацетил-12-гидрокси-13-арилокси(тиоарил-, аллокси)тридекановыми кислотами (LXXVIa, б).

Гетероаналоги (LXXIVa–в) получали через восстановительное алкилирование 7-аминогептановой кислоты альдегидами и кетонами, отвечающими  $\omega$ -простаноидной цепи, и последующее взаимодействие образующихся замещенных аминогептановых кислот (LXXVII) с уксусным ангидрилом, цианатом калия, мочевиной или акрилоилхлоридом [63]

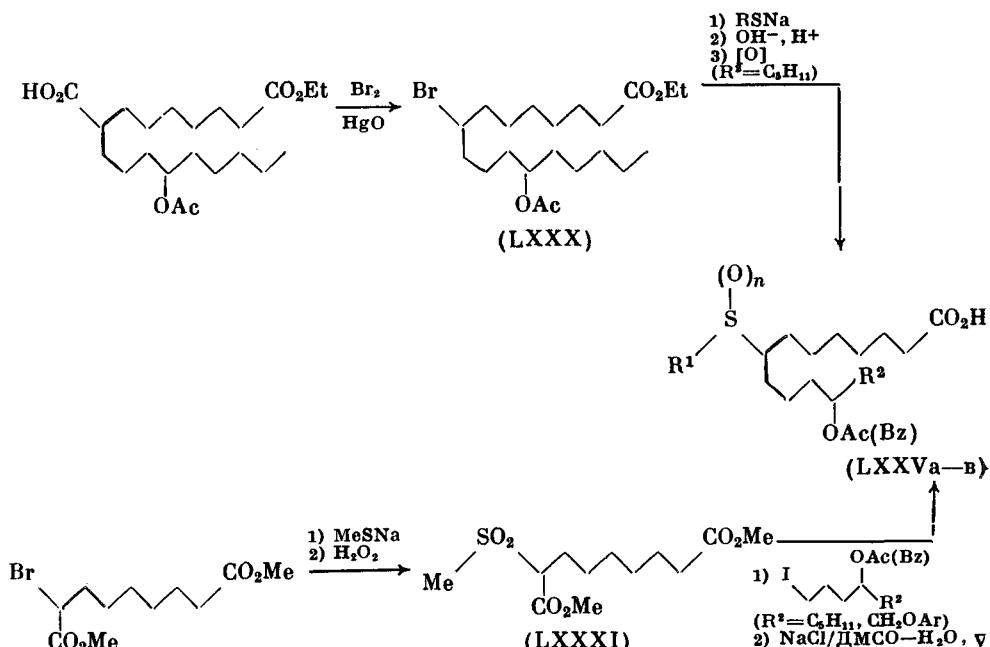


a)  $R^1 = \text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ , б)  $R^1 = \text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ , в)  $R^1 = \text{CH}_2=\text{C}(\text{O})$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{Ph}, \text{CH}_3$ ;  $X = \text{H}$ .

Альтернативный вариант – алкилирование ацетил-, а также метансульфонамидов (LXXVIII), (LXXIX) галогенпроизводными, отвечающими структуре  $\alpha$ - или  $\omega$ -простаноидной цепи [63, 64]

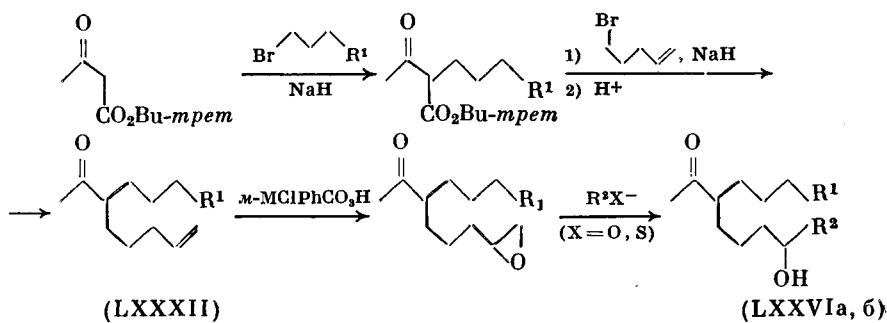


Секопростаноиды (LXXVa–в) образуются в результате взаимодействия галогеникислоты (LXXX) с различными тиолятами, а также при алкилировании сульфона (LXXXI) [65]



а)  $n=0 \div 2$ ,  $\text{R}^1=\text{Me}$ ,  $\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{11}$ ; б)  $n=0,2$ ,  $\text{R}^1=\text{HO}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^2=\text{C}_5\text{H}_{11}$ ; в)  $n=2$ ,  $\text{R}^1=\text{Me}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{OAr}$ .

8-Ацетил-12-гидрокси-13-арилокси (тиоарил-, алкоокси) тридекановые кислоты (LXXVIa, б) получили на основе ключевых синтонов (LXXXII) через эпоксидирование последних и раскрытие эпоксидного цикла под действием фенолятов, тиофенолятов и алкоголяттов [66, 67]

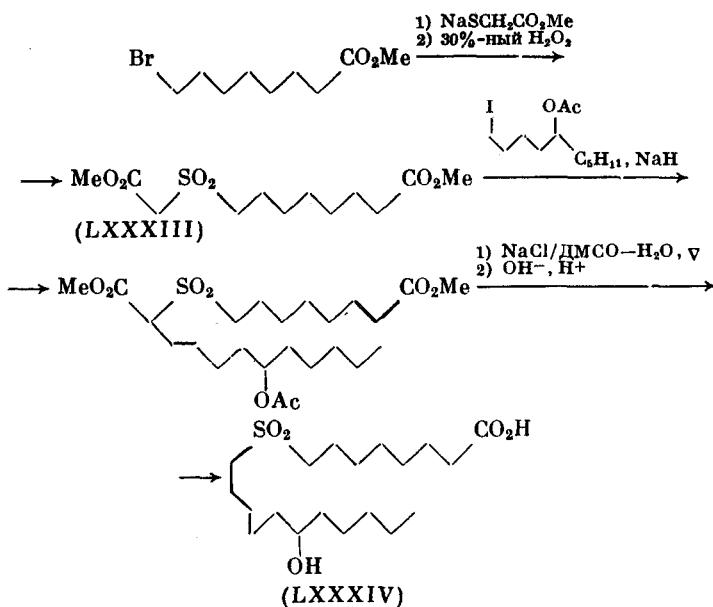


а)  $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{OAr}(\text{CH}_2\text{SAr})$ ; б)  $\text{R}^1=-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$ .

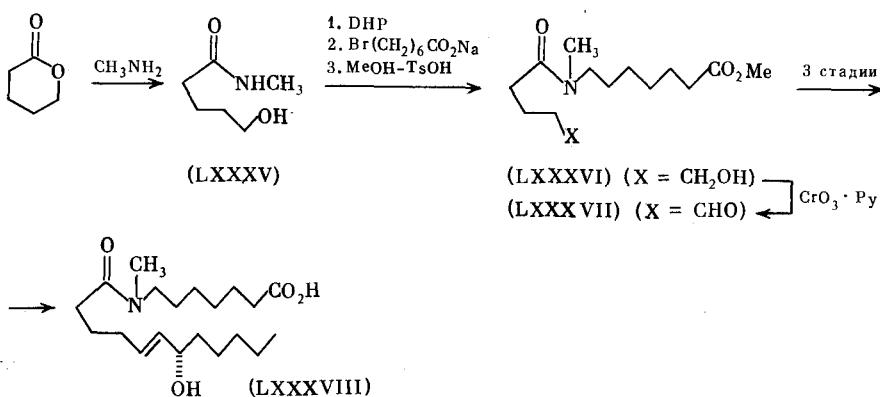
Исходя из метансульфонамида (LXXVIII),  $\text{R}^1=\text{MeSO}_2$  и используя аналогичный подход, получен ряд 7-Н-алкилметансульфонамидных секопростаноидов, содержащих О- и S-фениленовые фрагменты в  $\omega$ -цепи [66].

К синтезированным гетероаналогам 8,12-секопростаноидов относятся 9-сульфонил- (LXXXIV) [65], 8-аза- (LXXXVIII), 10-окса- (ХС) [68], а также 10-аза- и 8-оксааналоги [69].

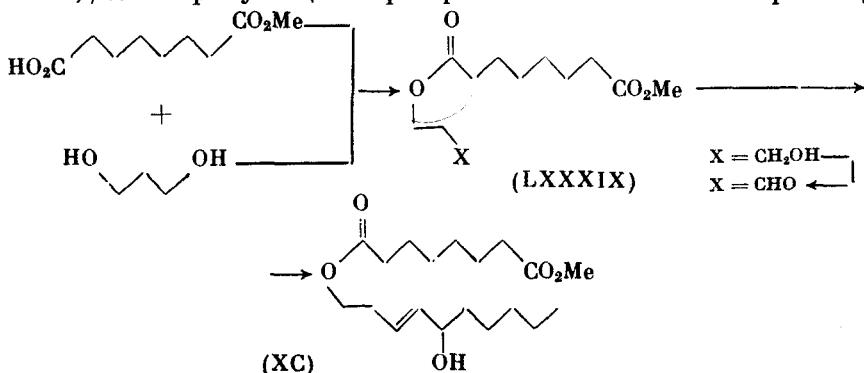
Ключевой стадией формирования сульфонил-аналога (LXXXIV) является алкилирование в  $\alpha$ -положение диэфира (LXXXIII) фрагментом  $\omega$ -простаноидной цепи [65].



8-Азасекопростаноид (LXXXVIII) получили через раскрытие метиламином  $\delta$ -валеролактона с образованием гидроксиамида (LXXXV), алкилирование последнего 7-бромогептановой кислотой, окисление гидроксифункции в производном (LXXXVI) и формирование  $\omega$ -цепи на основе альдегида (LXXXVII) классическим методом [68]



10-Оксааналог (XC) синтезировали на основе гидроксиэфира (LXXXIX), к которому  $\omega$ -цепь пристраивают аналогичным образом [68]

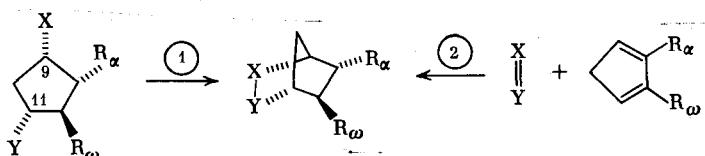


Принцип формирования 10-аза- и 8-оксасекостаноидов аналогичен рассмотренному для 8-аза- и 10-оксааналогов [69].

## V. ГЕТЕРОАНАЛОГИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ЭНДОПЕРЕКИСЕЙ

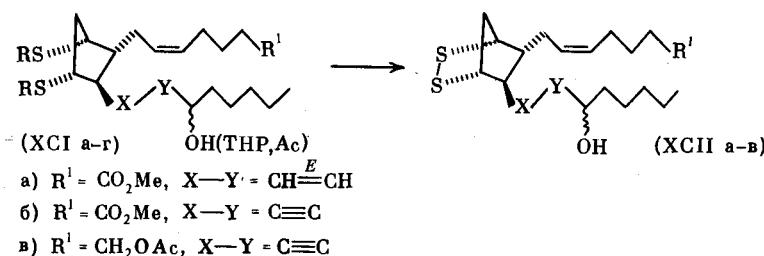
Основной задачей синтеза гетероаналогов циклических эндоперекисей (PGH, PGG) является замена химически нестабильной циклической эндоперекисной группировки на более стабильную. Из большого количества полученных к настоящему времени аналогов PGH и PGG в обзоре рассматриваются лишь те, у которых один или два атома кислорода эндоперекисной группировки заменены на другие гетероатомы (азот, сера).

Формирование соответствующих эндоциклических мостиковых группировок таких аналогов осуществляют, используя два основных подхода: 1) через химическое связывание функциональных групп в положениях 9, 11 простаноидной молекулы; 2) через 1,4-циклоприсоединение диенофилов, несущих в том или ином виде мостиковую группировку, к различным замещенным цикlopентадиенам.



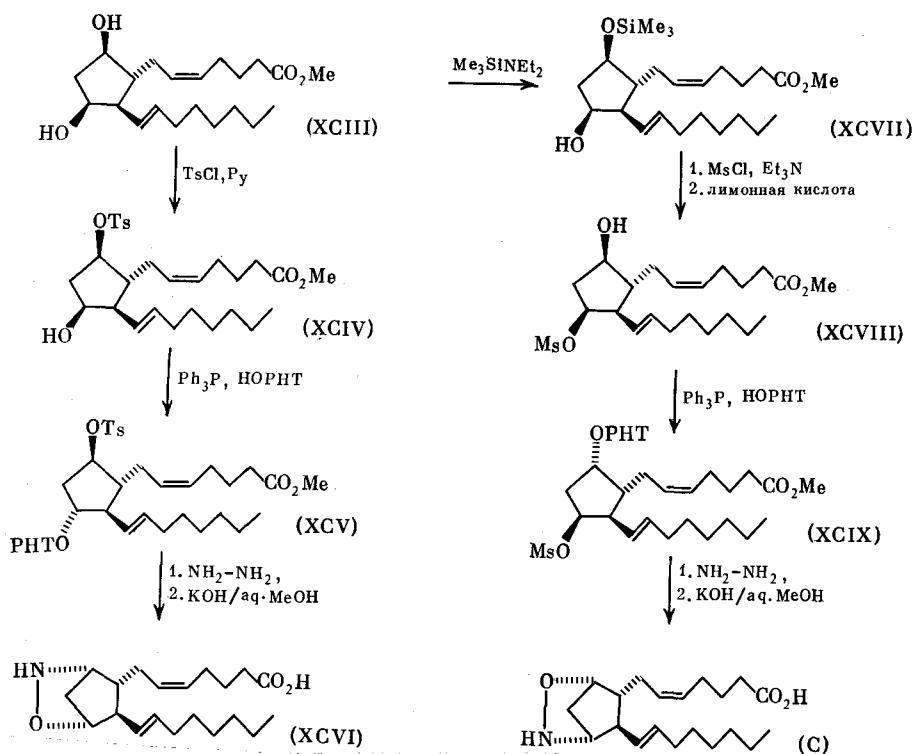
Первый подход использовали в синтезе дитиа-, эпоксиимино- и метилиениминоаналогов PGH.

Так, ключевой этап синтеза дитиааналогов PGH ( $\text{XCIa--v}$ ) — образование дисульфидного моста в соответствующих 9,11-димеркаптозамещенных простаноидах ( $\text{XCIa--g}$ ) [71–73]

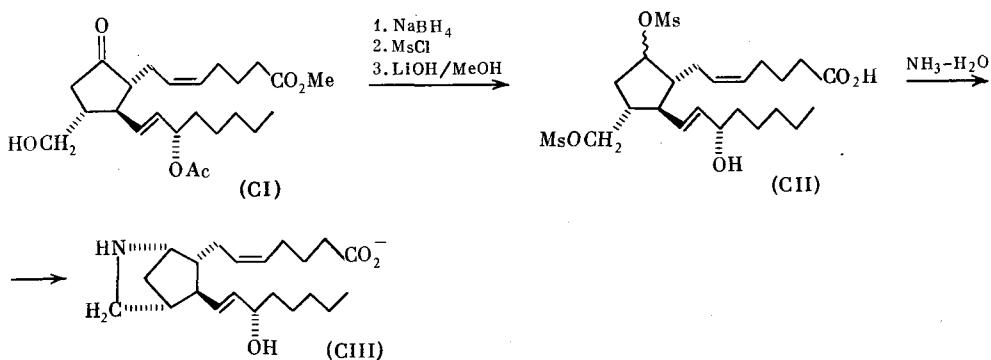


(XCI)	$\text{R}^1$	$\text{X}-\text{Y}$	$\text{R}$	Реагент
a	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CH}=\text{CH}^E$	H	$\text{MnO}_2$
б	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{C}\equiv\text{C}$	Me	$\text{O}_2, \text{MeONa}/\text{MeOH}$
в	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{C}\equiv\text{C}$	Ac	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$
г				

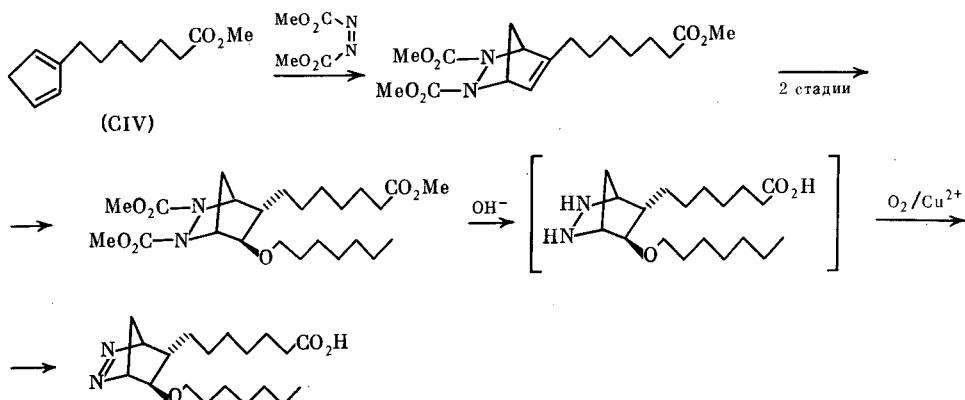
Исходя из 15-дезокси-11 $\beta$ -PGF<sub>2 $\beta$</sub>  (XCIIf) получены региоизомерные 9,11-эпоксииминоаналоги (XCVI), (C) [74]. Региоселективное тозилирование менее заслоненной 9-гидроксигруппы в 11 $\beta$ -PGF<sub>2 $\beta$</sub>  приводит к производному (XCIV). Последнее при обработке трифенилфосфином, N-гидроксифталимидом и диэтилазодикарбоксилатом дает N-алоксифталимид (XCV), из которого эпоксиimin (XCVI) образуется при снятии фталимидной защиты. Аналогично селективная trimetilsilyльная защита 9-гидроксифункции 11 $\beta$ -PGF<sub>2 $\beta$</sub>  приводит к производному (XCVII). Мезилирование C(11)-спиртовой группы и снятие сильильной защиты дает соединение (XCVIII), из которого региоизомерный эпоксиimin (C) образуется через аллоксифталимид (XCIIX).



Метилениминоаналог (CIII) получен на основе 11-гидроксиметилпростаноида (CI) [75]. Восстановление 9-кетогруппы в последнем и мезилирование образующегося диола приводят к бис-мезилату (CII), который при взаимодействии с 40%-ным водным аммиаком дает аммонийную соль метиленимино-15-дезокси-PGH<sub>2</sub> (CIII).



Второй подход применяют в синтезе 9,11-азоаналогов циклических эндоперекисей. Циклическую систему последних формируют присоединением по Дильсу — Альдеру диметил(диэтил)азодикарбоксилата к замещенным цикlopентадиенам типа (CIV). Реализация мостиковой азогруппировки осуществляется посредством щелочного гидролиза обеих метокси(этокси)карбонильных групп бицикла и последующего прямого окисления кислородом воздуха промежуточно образующихся производных гидразина в присутствии солей двухвалентной меди [76].



## VI. ГЕТЕРОАНАЛОГИ ПРОСТАЦИКЛИНА

В литературе описаны гетеропростациклины с гетероатомами в самых различных положениях молекулы. Среди появившихся в публикациях за последнее десятилетие можно назвать 3-окса- [77–82], 3-аза-(тиа)- [79], 4-тиа- [83], 5-аза- [84], 11-окса- [85], 11-тиа- [86], 12-аза- [87], 13-окса(тиа)- [88–90], 13-аза- [91], *o*-фениленовые аналоги [81, 92].

Методы синтеза таких аналогов простациклина принципиально не отличаются от методов формирования основного скелета гетеропростаноидов, рассмотренных выше, а синтез *цис*-енолэфирной системы в них осуществляется классическим способом. Поэтому в данном разделе рассмотрим лишь модификацию гетероатомом енолэфирного фрагмента. Основная цель модификации — замена химически и метаболически нестабильной енолэфирной группировки на более стабильные биологически эквивалентные и/или изостерические структуры, что связано с перспективой применения PGI-препараторов в медицине.

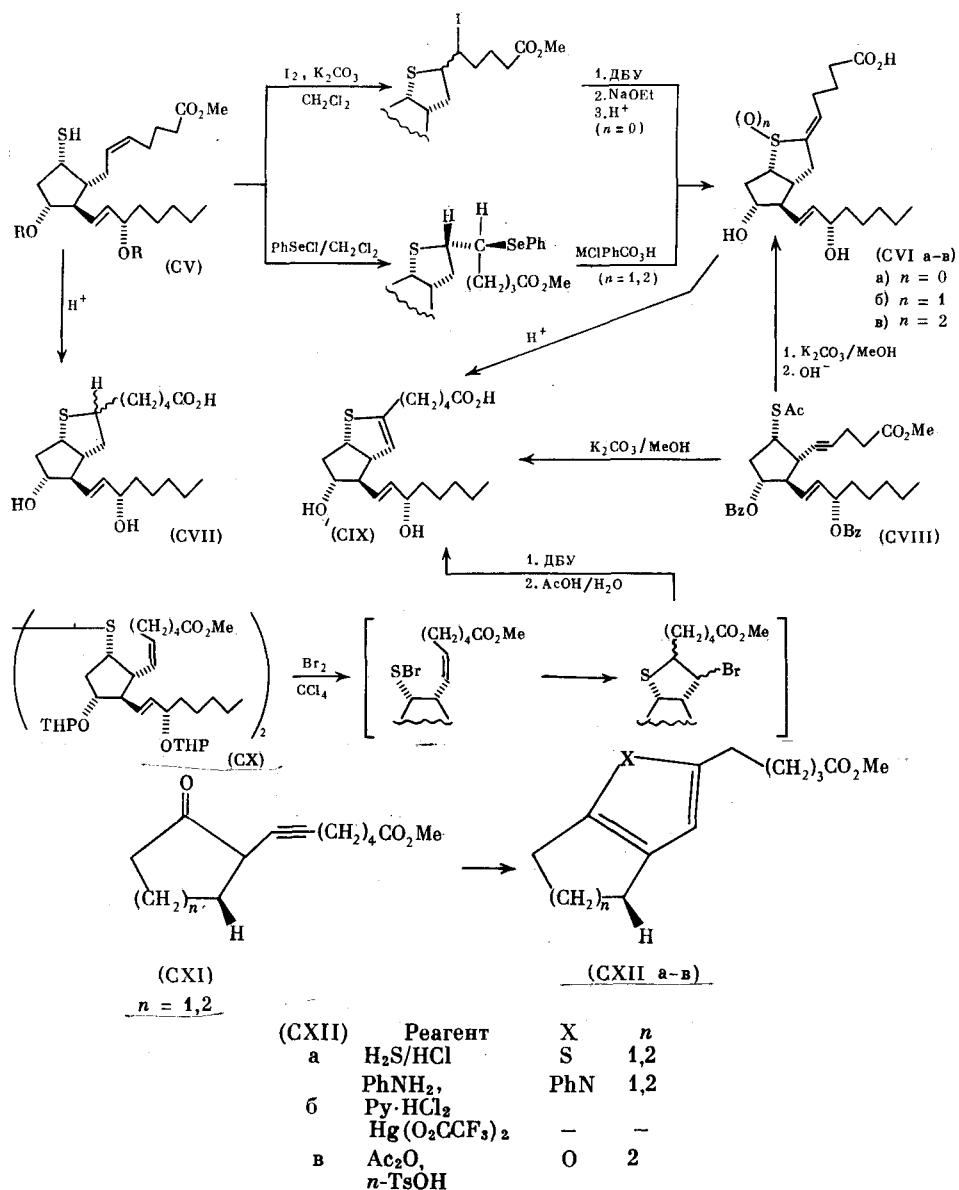
Формирование модифицированной гетероатомом енолэфирной группировки в таких гетероциклических PGI-аналогах осуществляют с использованием в основном трех подходов.

1. Формирование гетероцикла с участием активированной кратной связи  $\alpha$ -цепи.

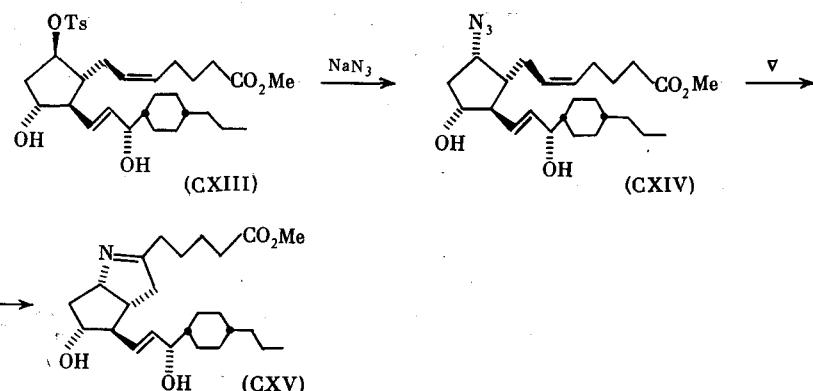
Данный подход широко используется при построении енолэфирной системы природного простациклина. Перенесение его на 9-мерканто-5,6-*транс*-производные PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (CV) приводит к 9-тиапростациклином (CVIa–в), (CVII) [93, 94]. Аналог (CVIa) также образуется в результате внутримолекулярной атаки тиоацетатной группировки по тройной связи в производном (CVIII) [95].

9-Тиапростацилин (CIX) получили на основе дисульфида (CX) [96]. В данном случае циклизация происходит в результате атаки  $\Delta^6$ -двойной связи по активированной сульфенилбромидной группировке. Этот же аналог получили при циклизации тиоацетата (CVIII) под действием карбоната калия в метаноле [97], а также при обработке кислотой 9-тиапростациклина (CVIa) [98].

На основе легкодоступных 4-алкинилкетонов (CXI) синтезированы простейшие тиофеновые (CXIIa), пиррольные (CXIIb) и фурановый (CXIIc) аналоги простациклина [99].

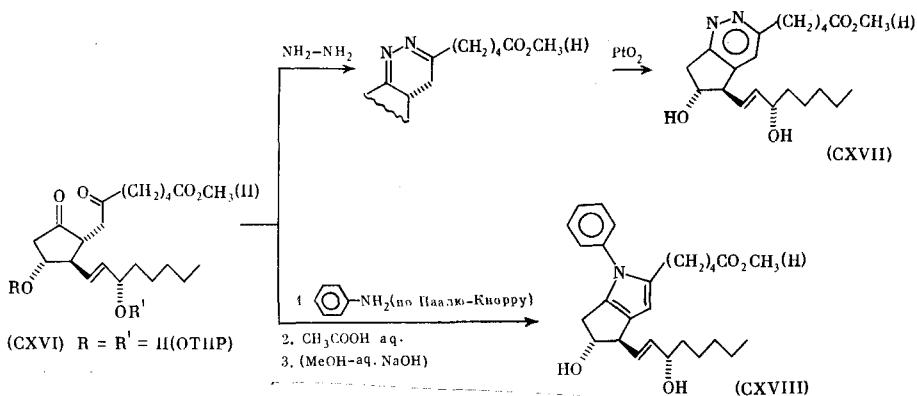


Используя в качестве ключевой стадии пиролиз азига (CXIV), образующегося из тозилата (CXIII), получили 9-азапростаглицин (CXV) [100]

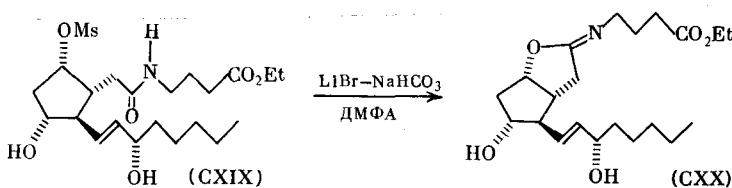


## 2. Формирование гетероцикла с участием других функциональных групп $\alpha$ -цепи.

Построение гетероциклических систем пиридазапростациклина (CXVII) и пиррольного аналога (CXVIII) осуществили на основе 1,4-дикарбонильной системы 6-оксо-PGF<sub>1</sub> (CXVI) [101, 102].

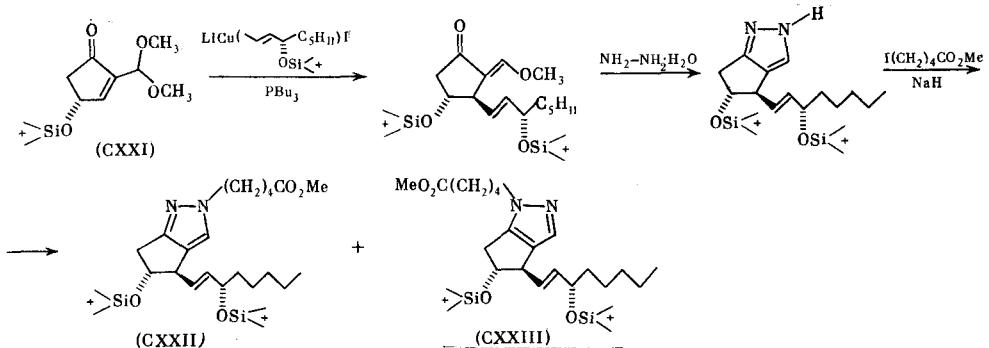


Циклизацией 9-мезилпроизводного 5-аза-6-оксонпростаноида (CXIX) под действием смеси бромида лития и гидрокарбоната натрия получен 5-азапростациклин (CXX) [103]

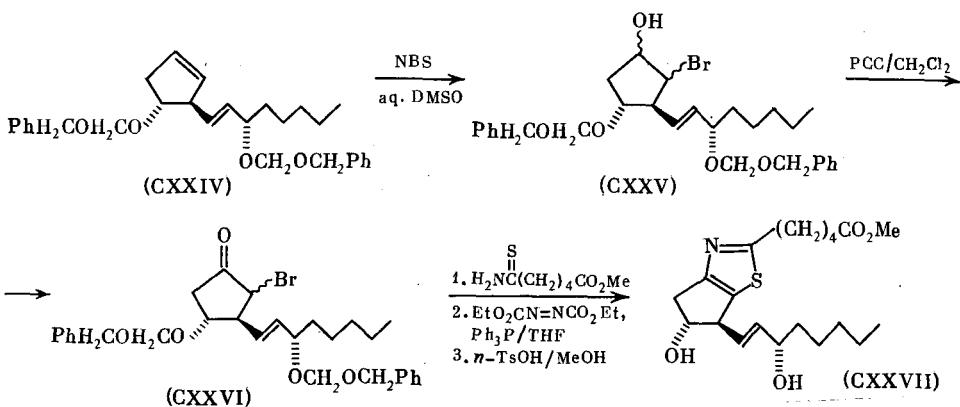


## 3. Формирование гетероцикла на основе функционализированных производных циклопентана.

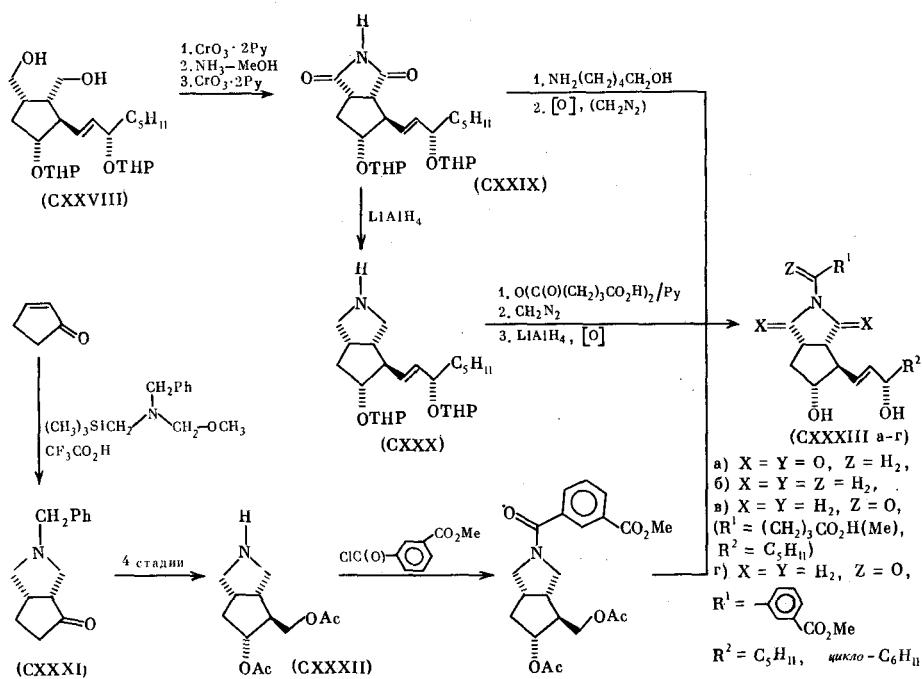
К этой группе схем относится синтез пиразольных аналогов (CXXII), (CXXIII), исходя из предшественника (CXXI) [104]



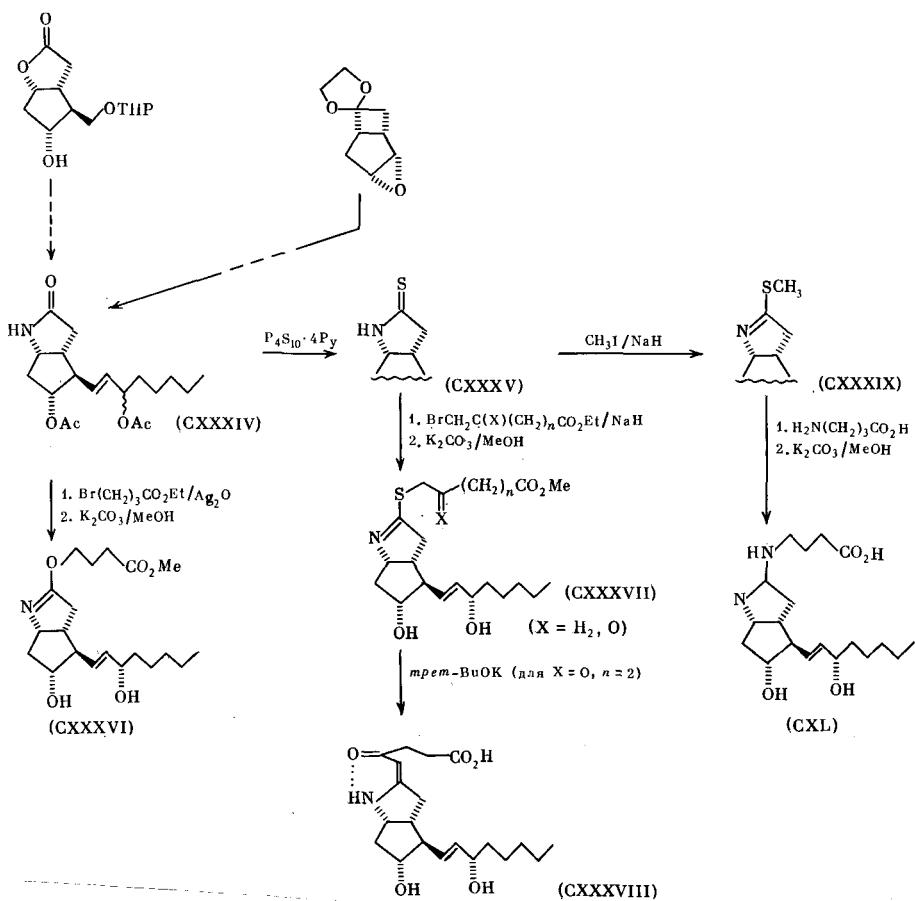
При действии на соединение (CXXIV) N-бромсукцинимида идет региоселективное образование бромгидрина (CXXV). Его окисление ведет к образованию бромкетона (CXXVI), который при взаимодействии с тиоамидом адипиновой кислоты и последующей дегидратацией дает тиазолилпростациклин (CXXVII) [105, 106]



Алкилированием (ацилированием) сукцинимидного предшественника (CXXIX) (образующегося из диола (CXXVIII) в три стадии), продукта его восстановления (CXXX), а также бициклического диацетата (CXXXII), полученного из кетона (CXXXI), синтезированы 6-азааналоги (CXXXIIIa–г) [107, 108]



$\beta$ -Гетероиминопростациклины (CXXXVI)–(CXXXVIII), (CXL) синтезировали на основе лактама (CXXXIV), который может быть получен из лактона Кори либо этиленового кетала 2,3-эпоксицикло[3.2.0]гептан-6-она. При взаимодействии с реагентом Лавессона лактам (CXXXIV) превращается в тиолактам (CXXXV). Алкилирование соединений (CXXXIV), (CXXXV) приводит к аналогам (CXXXVI), (CXXXVII), причем трансформация соединения (CXXXVII) далее ведет к 4-оксо-9-дезокси-9-аза-PGI<sub>2</sub> (CXXXVIII). Аммонолиз соединения (CXXXIX)  $\gamma$ -аминомасляной кислотой дает амидин (CXL) [109, 110]



## VII. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОПРОСТАНОИДОВ

Среди имеющихся в литературе многочисленных данных по биологической активности гетероаналогов PG обсудим главным образом те, которые относятся к модификации природной структуры, влияющей на биологические свойства благоприятным образом, т. е. увеличивающей какой-то вид активности (сужающей спектр действия), увеличивающей метаболическую стабильность соединения (пролонгирующей его терапевтический эффект).

Выделяют несколько основных направлений биологического действия простагландинов. 1. Влияние на сосудистую и несосудистую гладкую мускулатуру — сократительная или расслабляющая активность. 2. Гастропротекторный эффект, заключающийся в регулировании секреции желудочного сока как за счет изменения тонуса гладкомышечных тканей, так и влияния PG на водный и электролитный транспорт в них. 3. Гормонотропное действие, заключающееся в регулировании функции желез внутренней секреции путем стимулирования синтеза гормонов. К этому направлению относится один из важнейших видов биологической активности PG — лютеолитический эффект — воздействие на репродуктивную систему через регулирование функции яичников. 4. Противовоспалительное действие. Противовоспалительный эффект связан, вероятно, с ингибированием биосинтеза природного PG. 5. Инициирование и ингибирование агрегации тромбоцитов. 6. Анти-PG-эффект синтетических простаноидов состоит в ослаблении эффекта природного PG; при этом синтетический аналог, как правило, является антагонистом соответствующего рецептора природного PG.

Принято считать, что PG действуют в виде комплекса с рецептором клетки данного органа на систему аденилаткиназы, повышая или понижая ее активность и изменения тем самым скорость превращения АТФ в циклический 3,5-аденозинофосфат, т. е. изменения содержание ц-АМФ в тканях органа. Поэтому PG-подобную активность оценивают по способности связываться с рецептором либо по изменению содержания ц-АМФ и проводят сравнение с эквивалентной по эффекту дозой природного PG. Для оценки метаболической стабильности простаноида используется тест измерения сродства к ферментам, ответственным за метаболизм (15-окси-PG-дегидрогеназе,  $\Delta^{12}$ -PG-редуктазе и т. д.). Анти-PG-эффект, связанный с воздействием на процесс биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты, выявляют по способности ингибировать ферменты биосинтеза PG (PG-синтетазу, PG-изомеразу).

### 1. ВЛИЯНИЕ НА СОСУДИСТУЮ И НЕСОСУДИСТУЮ ГЛАДКУЮ МУСКУЛАТУРУ. ГАСТРОПРОТЕКТОРНАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И ПРО(ПРОТИВО)ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТИ ГЕТЕРОПРОСТАНОИДОВ

Многие синтетические гетеропростаноиды обнаруживают действие на гладкую мускулатуру, характерное для PGE. Однако как величина, так и знак эффекта зависят от вида тканей-мишеней, в этом заключается специфичность данного простаноида (табл. 4). Так, например, 11-азааналоги (XL) не проявляют сократительной активности на кишке морской свинки и крысы, но сокращают трахею подобно PGE<sub>2</sub>, а также вызывают ритмическое сокращение вен [32].

Сильную расслабляющую активность проявляют 9,11-диоксааналоги (CXL), (CXLII) [36]. Интервал активных концентраций этих аналогов в расслаблении трахеи 0,004–2,5 мг/мл, т. е. они примерно в 100 раз активнее природных PG. При этом данные соединения не обнаруживают расслабляющего эффекта при бронхоспазме, не влияют на кровяное давление, не вызывают кишечного расстройства (в отличие от PGE<sub>2</sub>) в тестах *in vivo*. 10-Окса-11-дезоксианалоги (XLIII) запатентованы как стимулирующие средства при родах, могут применяться при желудочно-кишечных расстройствах, нетоксичны [111].

Прослеживается связь между строением и активностью синтетических гетеропростаноидов. Так, если метиловые эфиры 10-окса-11-дезокси-PGE-аналогов неактивны в прерывании беременности [112], то кислоты 11-дезокси-E<sub>1</sub>- и -E<sub>2</sub>-серии имеют умеренную сократительную активность в концентрациях 10<sup>-7</sup> г/мл и низкую токсичность [34, 113]. 11-Метильные производные этого ряда ингибируют секрецию желудочного сока у собак и обладают антигипертензивной активностью [114].

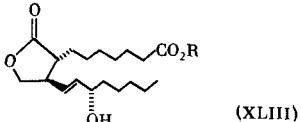
Еще более существенно влияет на биологическую активность конфигурация заместителей при хиральных центрах молекулы. В ряду 10-окса-9, 9-дикарбоаналогов PGH<sub>1</sub> (CXLIII), которые обладают сосудосократительной и бронхостимулирующей активностью во многих тестах *in vitro*, на величину эффекта значительно влияет конфигурация при C(8,12,15) [115, 116]. Так, 15 $\beta$ -гидроксипроизводные наиболее активны к стимуляции сосудистой и дыхательной мускулатуры, причем в случае 8-изоконфигурации этот эффект усиливается. У 15 $\alpha$ -гидроксипроизводного существенно уменьшается сократительная активность, и в случае природной 8,12,15-конфигурации наблюдается сосудорасширяющее действие. Эти же закономерности наблюдаются в опытах *in vitro* на трахее, гладких мышцах. 11-Окса-13-азапростаноид (CXLIVa) в дозе 10 мкг/кг проявляет выраженный антиадренергический эффект (70% по отношению к контролю), а также восстанавливает частоту сердечных сокращений и нормализует нарушенную предсердно-желудочковую проводимость на модели адрена-

Таблица 4

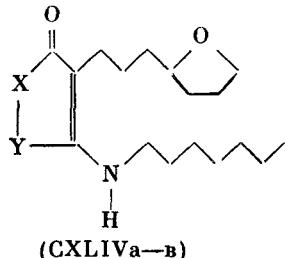
## Типы биологического действия гетеропростаноидов

Гетеропростаноиды	Тип биологического действия	Активная концентрация г/мл	Ссылки
	Сокращение мускулатуры матки крысы	$0,5 - 1 \cdot 10^{-7}$	[27]
	То же	$5 \cdot 10^{-7}$ $1 \cdot 10^{-9}$	[129]
	Сокращение трахеи	$4 \cdot 10^{-6}$ $4 \cdot 10^{-7}$	[32]
	Бронходиллятор	$1 \cdot 10^{-6}$	[4]
	»	$5 \cdot 10^{-5}$	[33]
	Повышение тонуса гладкомышечных органов То же Усиление спазмолитических реакций, вызываемых PGE <sub>2</sub> Понижение артериального давления у крыс	$10^{-9}$ $10^{-6} - 10^{-8}$ $10^{-6} - 10^{-7}$ $0,5 - 1 \cdot 10^{-3}$	[151]
	Расслабляющая активность на трахее	$4 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-4}$	
	То же	$5 \cdot 10^{-4} - 2,5 \cdot 10^{-3}$	[36]

Таблица 4 (окончание)

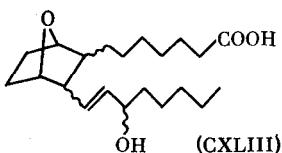
Гетеропростаноиды	Тип биологического действия	Активная концентрация г/мл	Ссылки
	Влияние на гладкую мускулатуру	$10^{-8}$	[111, 112]

линовой аритмии у морских свинок. Соединения (CXLIVб,в) проявляют противоотечный эффект на модели каррагенинового воспаления у крыс [13].



а)  $X = \text{CH}_2$ ,  $Y = \text{O}$ ; б)  $X = \text{O}$ ,  $Y = \text{CH}(\text{CH}_3)$ ;

в)  $X = \text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $Y = \text{O}$ .



Бронхорасширяющая активность характерна для многочисленных производных 3-, 5-, 16-оксааналогов PGE и PGF. 3-О-Гетероаналоги запатентованы как противоастматические [117], 13-тиапростаноиды Е<sub>1</sub>- и Е<sub>2</sub>-серии как гипотензивные средства [46].

По способности связываться с PG-рецепторами соответствующих органов или по величине изменения концентрации  $\text{PGE}_1$  проводилась сравнительная оценка активностей ряда синтетических аза- и тиааналогов [23, 63] (табл. 5). Как видно из таблицы, для проявления активности, сравнимой с PGE<sub>1</sub>, нужна стократная концентрация 11,12-секо-азааналога (CXLV). Среди 8-азааналогов наиболее активен (CXLVI), но он в 10 раз менее активен, чем PGE<sub>1</sub>. Самый активный из тестируемого ряда, 11,12-секоаналог (CXLVII), в 5 раз менее активен по сравнению с PGE<sub>1</sub> и сравним с тетрагидро-PGA<sub>2</sub> по стимулированию  $\text{PGE}_1$ , хотя по связыванию с рецептором липоцитов значительно уступает обоим. Однако при подробном исследовании биологических свойств (CXLVII) было показано [65], что соединение не является субстратом 15-гидрокси-ПГ-дегидрогеназы, следовательно, имеет повышенную устойчивость к метаболизму. Кроме того, в тестах *in vivo* установлена большая специфичность действия аналога (CXLVII): он не активен в отношении желудочной секреции, не является антигипертензивным агентом.

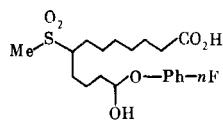
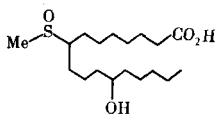
10% активности PGE<sub>1</sub> в стимулировании аденилатциклазы проявляет 15 $\alpha$ -изомер (+)-7-окса-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  (CXLVIII) в концентрации 100 мкг/мл и имеет 5% активности PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  в стимулировании гладкой мускулатуры [118], в то время как 15 $\beta$ -изомер в концентрации 1 мкг/мл ингибирует действие PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  в концентрации 250 нг/мл.

Таблица 5

Сравнительная оценка активности синтетических гетероаналогов простагландинов [23, 63, 65]

Соединение *	Концентрация $\mu$ -АМФ, мг/мл				Связывание с рецепто- ром липоцитов, нг экв. $\frac{1 \text{ нг PGE}_1}{}$
	1,0	10	25	$10^2$	
PGE <sub>1</sub>	54	60	62	62	1
Дигидро-PGE <sub>1</sub>	10	25	26	—	—
Тетрагидро-PGA <sub>1</sub>	10	25	26	—	10
	2	11	14	23	833
	—	10	17	17	—
	2	23	43	40	—
	0,7	—	8	13	8300
	0,9	—	8	18	4600
	1,4	—	8	25	390
	5,2	—	27	37	60
	14	—	27	38	670

Таблица 5 (окончание)

Соединение *	Концентрация $\alpha$ -АМФ, мг/мл				Связывание с рецептором липоцитов, нг экв. 1 нг PGE <sub>1</sub>
	1,0	10	25	10 <sup>2</sup>	
	1	—	23	27	1110
	4	—	40	57	7140

\* При концентрации  $\alpha$ -АМФ 10<sup>-2</sup> мг/мл для PGE<sub>1</sub> = 8, а при 10<sup>-1</sup> мг/мл для PGE<sub>1</sub> = 25, для (CXLVII) — 2.

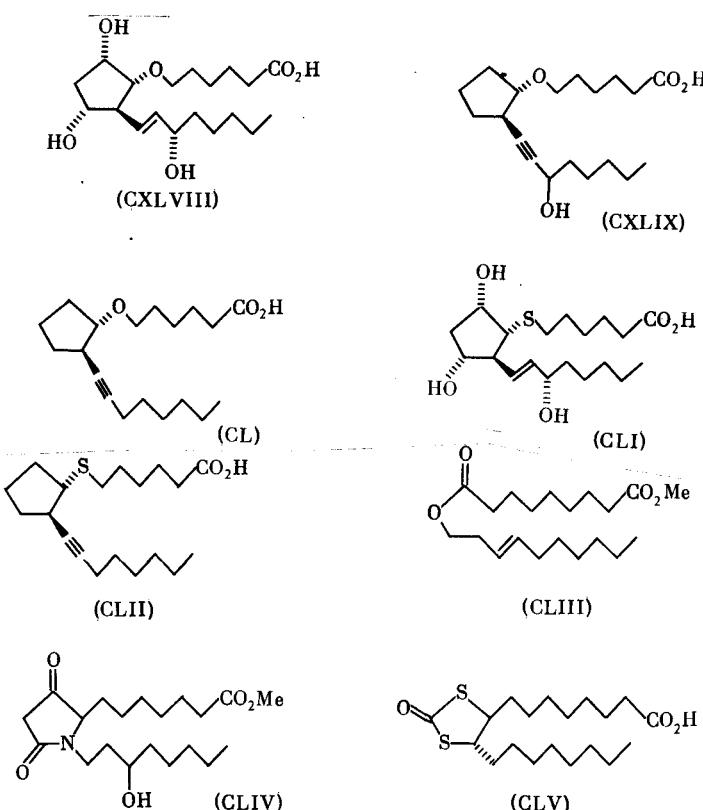
9,11-Дидезокси- (CXLIX) и 9,11,15-тридезоксипроизводные (CL) 7-окса-PG являются антагонистами действия PGE<sub>1</sub> и PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  на гладкую мускулатуру [119]. Эти примеры демонстрируют влияние на активность числа гидроксигрупп и их конфигурации при С(15). Ингибирующая активность падает с увеличением степени гидроксилирования соединения.

7-Тиа-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -аналог (CLI) по степени связывания с рецептором желтого тела показывает 10% активности PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  и стимулирует аденилаткиназу, в то время как его 9 $\beta$ -, 11 $\beta$ -, 8 $\beta$ -, 12 $\alpha$ -изомер с неприродной хиральностью проявляет только 1% активности аналога с природной конфигурацией [120]. 9,11,15-Тридезокси-7-тиапроизводное (CLII) является ингибитором сокращений и ингибитором аденилаткиназы. Значения  $I_{50}$  15 мкм для (CLII) и 5 мкм для (CLI) в ингибировании плацентарной PG-15-дегидрогеназы показывают, что эти соединения также регулируют концентрацию природных PG *in vivo* [120]. К перспективным биологически активным гетероаналогам следует отнести относительно малоизученную группу 9- и 11-оксааналогов PG, которые в тестах *in vitro* показывали 0,05–0,005 активности 3XPGE<sub>2</sub> [121, 122] и 11-тиааналогов [123].

Высокую эффективность (примерно равную активности PGE<sub>2</sub> и 30% PGE<sub>1</sub>) показали 10-оксасекоаналоги (CLIII) в ингибировании секреции желудочного сока [68]. Такую же активность проявляют 10,12-диазааналоги PGE [124]. 16-Фенокси-PG оказались хорошими терапевтическими препаратами для лечения различных повреждений желудочно-кишечного тракта [125, 126]. 7,13-Дитиааналоги группы Е, F и D в предварительных тестах проявили противоязвенную активность без побочных эффектов [49].

Лютеотропный эффект среди гетероаналогов PG обнаружен только у 5- и 16-оксааналогов [127, 128], причем среди них обнаружены соединения более активные и селективные по сравнению с PGF<sub>2 $\alpha$</sub> .

Для природных PG, как уже отмечалось, характерен воспалительный эффект. В то же время некоторые гетероаналоги проявили ярковыраженную противовоспалительную активность. Так, 12-азааналог PGE (CLIV) сходен по активности с гидрокортизоном [129]. 9,11-Дитиааналог (CLV) [36] в 9 раз активнее аспирина — потенциальный нестероидный противовоспалительный агент. Это соединение является ингибитором PG-синтетазы, на чем, по-видимому, и основан противовоспалительный эффект. Противовоспалительной активностью обладают и 9,11-диоксааналоги [36]. В качестве противовоспалительных агентов запатентован ряд гетероаналогов эндопрекисей [130].



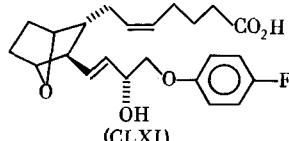
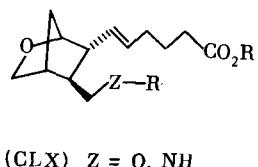
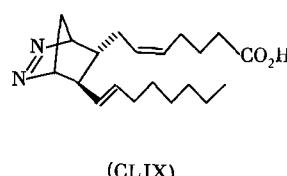
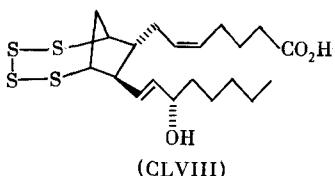
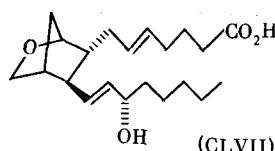
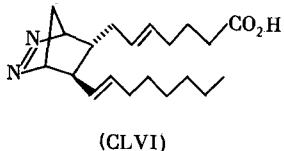
## 2. Индуцирование и ингибирирование агрегации тромбоцитов гетероаналогами эндоперекисей, простациклинами и PGE

После открытия того факта, что эндоперекиси значительно сильнее влияют на дыхательную и сосудистую гладкую мускулатуру, чем PGE<sub>2</sub> и PGF, внимание исследователей переключилось на эти нестабильные промежуточные продукты биосинтеза первичных PG. Интерес к ним еще более усилился, когда была обнаружена [131] способность эндоперекисей индуцировать быструю и необратимую агрегацию тромбоцитов (действие, нехарактерное для первичных PG) и установлено, что эндоперекиси метаболизируются в противоположные друг другу по своему действию простациклин (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксан A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Простациклин является ингибитором агрегации тромбоцитов и расслабляет гладкую мускулатуру. Тромбоксан A<sub>2</sub>, как и PGH<sub>2</sub> и PGG<sub>2</sub>, продуцируется в процессе агрегации тромбоцитов, причем TxA<sub>2</sub> гораздо активнее и в индуцировании агрегации, и как ингибитор PGE<sub>1</sub>-стимулируемой  $\gamma$ -АМФ. Чрезвычайная нестабильность этих трех промежуточных простагландинов, их высокая активность и предполагаемая роль в биологическом действии PG обусловили интерес к синтезу более стабильных аналогов, в том числе, гетероаналогов, которые могли бы послужить моделями для изучения механизма действия PG.

9,11-Диазааналог эндоперекиси (CLVI) подобно PGG<sub>2</sub> вызывает быструю и необратимую агрегацию тромбоцитов в концентрации 10<sup>-5</sup>–10<sup>-6</sup> М. Он почти в 8 раз активнее PGG<sub>2</sub>, в 7 раз активнее PGH<sub>2</sub>, превосходит их по метаболической устойчивости, а также в 1500 раз активнее PGE<sub>2</sub> в сокращении гладких мышц [132].

Эффективным бронхосуживающим агентом является эпоксиметаноаналог (CLVII) — он в 3–7 раз активнее PGG<sub>2</sub>, но менее активен в агрегации тромбоцитов [133, 134]. 9,11-Дигидро-PGH<sub>2</sub>-аналог (ХСIIб) [71, 72]

очень активен в сокращении аорты ( $24 \times \text{PGH}_2$  и  $5000 \times \text{PGE}_2$ ) и является индуктором агрегации тромбоцитов. Эндотетрасульфидный  $\text{PGH}_2$ -аналог (CLVIII) вызывает агрегацию тромбоцитов, несмотря на наличие в структуре двух объемных S-содержащих групп, которые, однако, не создают препятствий для связывания с эндоперекисным рецептором [3]. В то же время гетероаналоги  $\text{PGH}_2$  без 15-гидроксифункции (XCVI), (C), (CLIX) проявляют ингибирующую активность по отношению к тромбоксансинтезазе  $A_2$  и являются антагонистами агрегации тромбоцитов, индуцируемой  $\text{PGH}_2$  или арахидоновой кислотой [74, 135, 136]. Эндоперекиси с такой структурой запатентованы в качестве противовоспалительных и антитромбозных средств [137]. Ингибиторами агрегации тромбоцитов оказались и эпоксиметано-(CLX) и карбоаналоги  $\text{PGH}_2$ , имеющие гетероатом в положении 14 [138]



Оксабицикло[2.2.1.]гептановые простаноиды с природными  $\alpha$ - и  $\omega$ -цепями известны как потенциальные аналоги тромбоксанов. Их аналоги (CLXI), содержащие в  $\omega$ -цепи 16-фторфеноксильный фрагмент, имеют высокую  $\text{TxA}_2$ -подобную активность и в концентрации  $4 \cdot 10^{-11} \text{ M}$  в 100 раз активнее стандарта-агониста 9,11-эпоксиметано- $\text{PGH}_2$  [139]. Среди изомеров наиболее активен  $12\beta$ -изомер с природной конфигурацией цепей. При отсутствии гидроксифункций в  $\omega$ -цепи, эти простаноиды проявляют противоположную активность. Так, антагонистами тромбоксанового рецептора являются алкилтиоэфиры 7-оксабицикло[2.2.1.]гептана (CLXII) [53]. Они обладают ингибирующей активностью в отношении  $\text{TxA}_2$ -синтетазы и в 30–40 раз активнее эталона в ингибировании агрегации тромбоцитов. Как ингибиторы агрегации тромбоцитов запатентованы и амидокарбаматы, амиды и диамиды 7-оксабициклогептанов [140]. Антагонистами тромбоксанового рецептора являются и недавно синтезированные сульфониламинопроизводные бициклогептановых простаноидов (CLXIII) [57, 60].

Диаметральная противоположность биологического действия  $\text{PGI}_2$  действию  $\text{TxA}_2$  и эндоперекисей  $\text{PGH}_2$  и  $\text{PGG}_2$  в агрегации тромбоцитов дала основание утверждать, что баланс между активностями этих двух групп метаболитов арахидоновой кислоты детерминирует тромбоз и гемостаз. Однако, несмотря на большое количество работ по биохимии и физиологии  $\text{PGI}_2$ , еще нет определенной теории о механизме его действия. Показано, что простациклин, как и  $\text{PGE}$ , увеличивает концентрацию  $\text{u-AMF}$  в крови [141, 142]; повышение уровня  $\text{u-AMF}$ , как полагают, должно ингиби-

ровать гидролиз фосфолипидного эфира арахидоновой кислоты и тем самым сдерживать высвобождение арахидоновой кислоты и ее метаболизм в эндоперекись.

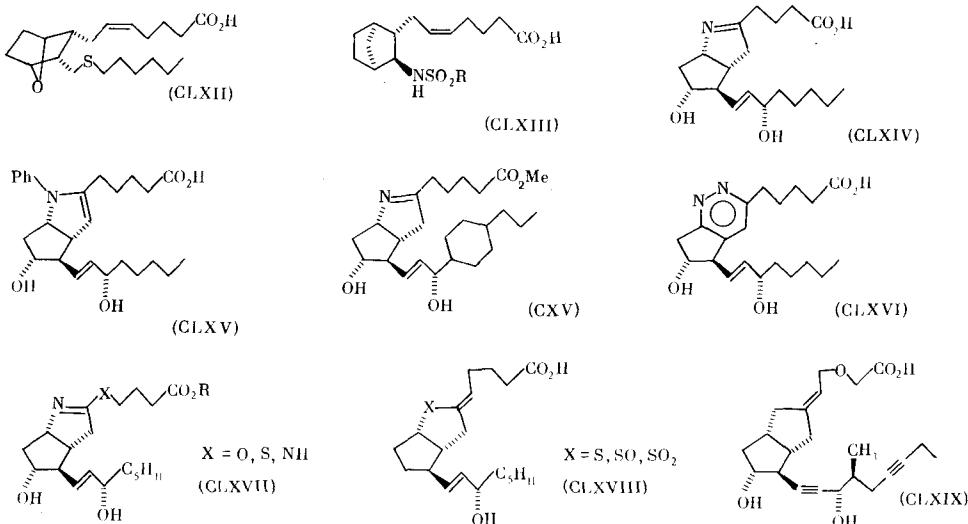
Актуальной задачей является синтез стабильных аналогов простациклина. Поскольку нестабильность  $\text{PGI}_2$  связывали, в первую очередь, с наличием енолэфирного фрагмента и соседствующей с ним карбоксильной функции, был осуществлен синтез аналогов  $\text{PGI}$ , в которых кислород цикла заменен на азот или серу.

Азааналоги простациклина (CLXIV), (CLXV) эквивалентны  $\text{PGI}_2$  по активности, причем соединение (CLXIV) в отличие от  $\text{PGI}_2$  ингибирует синтез лейкотриенов [102, 143, 144]. Перспективы недавно синтезированного азагетеропростациклина OP-2507 (CXV) как антицеребрального ишемического агента связаны с проявляющейся у него антитромбоксановой активностью [100]. Недавно получены 6-азааналоги  $\text{PGI}$ , но они проявили слабую активность [108]. Считают, что среди стабильных аналогов простациклина наибольшей активностью обладают аналоги с  $sp^2$ -гидрированным атомом при C(6), например соединения (CLXVI)–(CLXVIII) [101]. Кроме того, на активность влияет стереохимия верхней цепи при  $\Delta^5$ -двойной связи; наиболее активной оказалась конфигурация с *транс*-ориентацией гетероатома и атома водорода при C(5) [93, 94, 145].

Дальнейшая модификация енолэфирного фрагмента осуществлена путем синтеза 4-оксо-9-дезокси-9-аза- $\text{PGI}$ -аналогов [110].

Активность этих соединений в качестве ингибиторов АДФ-индукционной агрегации тромбоцитов была более чем в 4 раза ниже, чем у  $\text{PGE}_1$ , и составляла 0,01 от активности  $\text{PGI}_2$ . Сходство параметров ПМР этой группы соединений и простациклина свидетельствует о значительном конформационном подобии, но, по-видимому, из-за жесткости винилового амидной системы затрудняется достижение карбоксигруппой связывающего центра рецептора  $\text{PGI}_2$ .

Тиааналоги являются менее активными в агрегации тромбоцитов, чем  $\text{PGI}_2$  и азааналоги [71, 131, 132] и в отличие от  $\text{PGI}_2$  обладают сосудосократительной активностью. Отмечалось, что ингибирующая активность падает от 6,9-тиааналогов к 6,9-сульфоаналогам [93, 94].



Наиболее перспективным среди простациклинов оказался его карбонаналог — илонпрост, поэтому усилия синтетиков направлены на дальнейшую модификацию илонпроста. В ряду простациклинов, так же, как у  $\text{PGE}$ ,

обнаружено, что введение гетероатома в положение 3 увеличивало метаболическую стабильность соединения [78–80, 146, 147], поскольку в этом случае блокируется первый метаболический процесс – окисление в  $\beta$ -положение по отношению к карбоксигруппе [79]. При этом одновременно снижалась активность соединений, но это удалось компенсировать модификацированием нижней цепи, в частности введением в  $\omega$ -цепь алкинильных фрагментов. Так, получен стабильный и в 5 раз более активный 3-оксапростациклин (CLXIX) [78].

Наряду с простациклинами ингибирующую активность в агрегации тромбоцитов проявляет 8-аза-11-дезокси-PGE<sub>1</sub> [148], 10-азааналоги [37], 12-аза-PGE-аналоги [129], 9,11-диазааналоги [29]. 3-Окс-4,5,6-тринор-3,7-интер-*m*-фениленовый аналог PGE<sub>1</sub> в 30 раз активнее PGE в ингибировании агрегации тромбоцитов. Антиагрегационной активностью обладают и азациклические аналоги первичных PG – производные: пиразолидин-, пиперазиндионов [18], гидантон- и имидазольные производные [28–30].

Уменьшение активности изомеров, имеющих неприродную конфигурацию при хиральных центрах 8 и 15, объясняют [18, 30, 116] важной ролью конфигурации  $\alpha$ -цепи и 15-гидроксигруппы в антиагрегационной активности. В связи с этим утверждается, что для аналогов первичных PGE наибольшая антиагрегационная активность наблюдается у соединений, идентичных по конфигурации природному PG.

Уникальной антиагрегационной активностью обладает 13-азапростановая кислота (13-АПК), которая в концентрации 10<sup>-5</sup> М является специфическим ингибитором агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, PGH<sub>2</sub> и его эпоксиметановым аналогом [42, 149].

В то же время 13-АПК не ингибирует агрегацию, индуцированную АДФ или тромбином. При подробном экспериментальном исследовании этой уникальной специфичности 13-АПК было установлено, что 13-АПК не ингибирует агрегации путем продуцирования  $\gamma$ -АМФ, как это предполагают для простациклина и PGE<sub>1</sub>, которые в отличие от она не являются такими селективными в ингибировании агрегации тромбоцитов. Кроме того, экспериментально было установлено, что 13-АПК не является антагонистом действия PGI<sub>2</sub> и PGE<sub>1</sub>, поскольку она, хотя и не стимулирует аденилатциклазу, но и не мешает продуцированию  $\gamma$ -АМФ. В каскаде арахидоновой кислоты (схеме метаболизма АК) были предложены три места, в которых может происходить ингибирование агрегации тромбоцитов 13-АПК: 1) ингибирование циклооксигеназы (PG-синтетазы), трансформирующей АК в эндоперекись. Это действие подобно действию нестероидных противовоспалительных агентов – аспирина, индометацина; 2) ингибирование тромбоксан-синтетазы и блокирование тем самым трансформации PGH<sub>2</sub> в TxA<sub>2</sub>, подобно действию имидазола и азааналогов эндоперекисей (ХСVI), (С), (CLIX) [74, 135, 136]; 3) непосредственное ингибирование тромбоксан-эндоперекисного рецептора. Экспериментальными тестами было установлено, что 13-АПК не ингибирует ни синтез эндоперекисей, ни синтез тромбоксана, а возможно, селективно блокирует взаимодействие TxA<sub>2</sub> и PGH<sub>2</sub> с рецептором тромбоцитов. Это предположение подтверждается структурным подобием 13-АПК с активными в агрегации нестабильными PG, чувствительностью ингибирующей активности к молекулярным и стереохимическим модификациям [149]. Анализируя данные по антипростагландиновой активности и ингибирующей способности гетеропростаноидов, можно выделить некоторые элементы структуры, ответственные за проявление этих свойств. Так, для проявления антиагонистической активности необходимым является отсутствие 15-гидроксифункции [150], или, если речь идет об изомерах – неприродная конфигурация 15-гидроксигруппы [118–120]. С отсутствием 15-гидроксигруппы, по-видимому, также в значительной степени связано инги-

бирующее действие соединения: противовоспалительное [36, 137], ингибиование биосинтеза [71, 74, 135, 136, 150], ингибиование эффекта природного PG [29, 119], ингибиование агрегации тромбоцитов [28, 149, 150]. Уже отмечалось, что ингибирующая активность падает с увеличением степени гидроксилирования соединения [119]. Из имеющихся довольно немногочисленных примеров можно, однако, предположить, что замена 9,11-углеродных атомов на гетероатом или блокирование свободных оксифункций в этих положениях в совокупности с отсутствием 15-гидроксигруппы даст соединение с противовоспалительной или другой антагонистической активностью [36, 74, 135, 137].

При объяснении проявления PG-подобной активности или активности PGH<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> большое значение придается соответствуанию стереохимической конфигурации модифицированного PG конфигурации природного PG [30, 116, 118]. Это относится к любому случаю модификации молекулы PG, в том числе и модификации гетероатомом. С целью повышения метаболической стабильности целесообразно модифицировать те места молекулы, которые подвергаются изменениям в процессе метаболизма. Понятно, решающая роль во всех случаях принадлежит сохранению качественного подобия аналога тому природному PG, который является наиболее близким PG-рецептору клетки.

После подготовки статьи к печати по теме обзора появился ряд публикаций [152–170].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Левкоева Е. И., Яхонтов Л. Н. // Успехи химии. 1977. Т. 46. С. 1074.
- Домбровский В. А., Грачева Е. В., Кочергин П. М. // Там же. 1986. Т. 55. С. 1720.
- Nicolaou K. C. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 1978. V. 17. P. 293.
- Sajo S., Wada M., Himizu J.-I., Ishida A. // Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 1149.
- Depres J.-P., Greene A. E., Crabbe P. // Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 621.
- Домбровский В. А. и др. // Химия гетероциклических соединений. 1986. С. 40.
- Biaggio F. C., Barreiro E. J. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. P. 725.
- Barco A., Benetti S., Baraldo P. G. et al. // Liebigs Ann. Chem. 1982. H. 5. S. 960.
- Blondet D., Morin H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. P. 1085.
- Zoretic P. A., Barcelos F., Jardin J. et al. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 810.
- Corey E. J., Pyne S. G., Schafer A. I. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 3291.
- Nokami J., Ono T., Kajitani Y., Wakabayashi S. // Chem. Lett. 1984. № 5. P. 707.
- Лахович Ф. А. и др. // Изв. АН БССР. Сер. хим. 1988. № 6. С. 53.
- Amino Y., Eto H., Equchi C. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 1481.
- Saijo S., Wada M., Himizu J.-I., Ishida A. // Ibid. 1980. V. 28. P. 1459.
- Kubodera N. et al. // Heterocycles. 1982. V. 18. Spec. Issue. P. 259.
- Adams D. R. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part. I. 1984. № 9. P. 2061.
- Barrachough P. et al. // Ibid. 1981. № 7. P. 2096.
- Hanessian S. et al. // Carbohydrate Res. 1985. V. 141. P. 221.
- Arndt R. R. et al. // S. African. J. Chem. 1981. V. 34. P. 121.
- Thiem J., Luders H. // Liebigs Ann. Chem. 1985. H. 11. S. 2151.
- Barco A., Benetti S., Pollini G. P. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 1734.
- Smith R. J. et al. // J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 1292, 1299.
- Rosing G. P. et al. // Heterocycles. 1976. V. 4. P. 719.
- Vlattas I., Vecchia L. D. // Tetrahedron Lett. 1974. № 51/52. P. 4459.
- Harris C. J., Whittaker N., Higgs G. et al. // Prostaglandins. 1978. V. 16. P. 773.
- Scribner R. M. // Tetrahedron Lett. 1976. № 43. P. 3853.
- Caldwell A. G. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1979. № 13. P. 561.
- Caldwell A. G. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1980. № 2. P. 495.
- Brockwell M. A., Candwell A. G., Whittaker N. // Ibid. 1981. № 3. P. 706.
- Cassidy F., Wootten G. // Tetrahedron Lett. 1979. № 17. P. 1525.
- Barco A., Benetti S., Pollini G. P. et al. // J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 625.
- Kubodera N. et al. // Heterocycles. 1982. V. 19. P. 1285.
- Ishida A., Saijo S., Noguchi K. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1979. V. 27. P. 625.
- Harrison I. T., Fletcher V. R. // Tetrahedron Lett. 1974. P. 2729.
- Bender A. D. et al. // J. Med. Chem. 1975. V. 18. P. 1094.
- King R. W. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 2837.
- Vlattas I., Vecchia L. D. // Ibid. 1974. № 51/52. P. 4455.
- Vlattas I., Vecchia L. D. // Ibid. 1974. № 48. P. 4267.
- Bickling J. B. et al. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 342.
- Collington E. W. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1990. № 7. P. 1839.
- Venton D. L., Enke S. E., Le Breton G. C. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 824.

43. Лахеич Ф. А., Хлебникова Т. С. // Изв. АН БССР. Сер. хим. 1989. № 4. С. 39.  
 44. Толстиков Г. А. и др. // Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. Вып. 6. С. 1204.  
 45. Бондарь Н. Ф. и др. // Там же. 1989. Т. 25. Вып. 3. С. 656.  
 46. Novak L., Kolonits P., Szantay Cs. et al. // Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 153.  
 47. Tanaka T. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. P. 2359.  
 48. Hazato A., Tanaka T., Watanabe K. et al. // Ibid. 1985. V. 33. P. 1815.  
 49. Kurozumi S. et al. // Synth. Commun. 1977. V. 7. P. 169.  
 50. Naoshima Y. et al. // Agric. Biol. Chem. 1984. V. 48. P. 1123.  
 51. Larock R. C., Leach D. R. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 2144.  
 52. Cho B. P., Chadha V. K., Le Breton G. C., Venton D. L. // Ibid. 1986. V. 51. P. 4279.  
 53. Hall S. E., Han W.-C., Harris D. N. et al. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. P. 974.  
 54. Morton D. R., Thompson J. L. // J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 2102.  
 55. Lonn M. И. и др. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 2007.  
 56. Lieb F., Niewohner U., Wendisch D. // Liebigs Ann. Chem. 1987. № 7. P. 607.  
 57. Narisada M., Ohtani M., Watanabe F. et al. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 1847.  
 58. Hagishita S., Seno K. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 323.  
 59. Hamanaka N., Seko T., Miyazaki T. et al. // Tetrahedron Lett. 1989. № 30. P. 2399.  
 60. Seno K., Hagishita S. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 948.  
 61. Seno K., Hagishita S. // Ibid. 1989. V. 37. P. 1524.  
 62. Martinelli M. J. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 5065.  
 63. Jones J. H. et al. // J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 44.  
 64. Jones J. H., Holtz W. J., Bickling J. B., Cragoe E. J. // Ibid. 1977. V. 20. P. 1299.  
 65. Smith R., Bickling J. B., Gould N. P. et al. // Ibid. 1977. V. 20. P. 540.  
 66. Bickling J. B., Jones J. H., Holtz W. J. et al. // Ibid. 1978. V. 21. P. 1011.  
 67. Bickling J. B., Robb C. M., Cragoe E. J. et al. // Ibid. 1983. V. 26. P. 335.  
 68. Zoretic P. A., Soja P., Shiah T. // Ibid. 1978. V. 21. P. 1330.  
 69. Zoretic P. A., Soja P., Shiah T. // Prostaglandins. 1978. V. 16. P. 555.  
 70. Saunders J., Tipney D. C., Robins P. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 4147.  
 71. Miyake H. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 3356.  
 72. Greene A. E., Padilla A., Crabbe P. // J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 4377.  
 73. Ghosh S. S., Martin J. C., Fried J. // Ibid. 1987. V. 52. P. 862.  
 74. Bundy G. L., Peterson D. C. // Tetrahedron Lett. 1978. № 1. P. 41.  
 75. Corey E. J., Niwa H. // Ibid. 1979. № 8. P. 671.  
 76. Ansell M. F., Caton M. P. L., North P. C. // Ibid. 1982. V. 23. P. 4113.  
 77. Djuric S. W., Miyano M., Snyder J. P. // Ibid. 1986. V. 27. P. 4403.  
 78. Skuballa W. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 313.  
 79. Kojima K. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. P. 4000.  
 80. Takahashi A., Shibasaki M. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 1227.  
 81. Shibasaki M. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 1647.  
 82. Mori S., Takechi S. // Heterocycles. 1990. V. 31. P. 1189.  
 83. Bannai K., Toru T., Hazato A. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 1102.  
 84. Raduchel B. // Tetrahedron. Lett. 1983. V. 24. P. 3229.  
 85. Heath P. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1983. № 11. P. 2675.  
 86. Baraldi P. G., Barco A., Benetti S. et al. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 4871.  
 87. Wang C. L. J. // Ibid. 1983. V. 24. P. 477.  
 88. Novak L., Aszodi J., Szantay Cs. // Ibid. 1982. V. 23. P. 2135.  
 89. Riefling B. F., Radunz H. E., Merck E. // Ibid. 1983. V. 24. P. 5487.  
 90. Riefling B. F. // Ibid. 1985. V. 26. P. 2063.  
 91. Collington E. W., Finch H., Wallis C. J. // Ibid. 1983. V. 24. P. 3121.  
 92. Aristoff P. A., Harrison A. W. // Ibid. 1982. V. 23. P. 2067.  
 93. Nicolaou K. C. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 3472.  
 94. Nicolaou K. C., Barnette W. E., Magolda R. L. // Ibid. 1981. V. 103. P. 3486.  
 95. Shimoji K., Arai Y., Hayashi M. // Chem. Lett. 1978. P. 1375.  
 96. Shibasaki M., Torisawa Y., Ikegami S. // Ibid. 1980. P. 1247.  
 97. Shibasaki M., Torisawa Y., Ikegami S. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 4607.  
 98. Yokomori H. et al. // Heterocycles. 1982. V. 18. Spec. Issue. P. 251.  
 99. Richardson K. A. et al. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 1171.  
 100. Iguchi S., Miyata Y., Okuyama S. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 1128.  
 101. Nicolaou K. C. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. P. 766.  
 102. Smith H. W. et al. // Prostaglandins. 1982. V. 24. P. 543.  
 103. Raduchel B. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 3229.  
 104. Suzuki M., Sugiura S., Noyori R. // Ibid. 1982. V. 23. P. 4817.  
 105. Bradbury R. H., Walker K. A. M. // Ibid. 1982. V. 23. P. 1335.  
 106. Bradbury R. H., Walker K. A. M. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 1741.  
 107. Nakai H. et al. // Tetrahedron Lett. 1979. № 9. P. 805.  
 108. Miyajima K., Takemoto M., Achiwa K. // Heterocycles. 1988. V. 27. P. 643.  
 109. Бартман У., Бек Г., Кнолье Д., Ранн Р. // Современные направления в органическом синтезе /Под ред. И. П. Белецкой. М.: Мир, 1986. С. 29.  
 110. Guzman A., Martinez E., Velarde E. et al. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. P. 2164.  
 111. Пат. 2229225 Германия // С. А. 1973. V. 78, 111102q.

112. Carroll F. I. et al. // J. Med. Chem. 1978. V. 21. P. 324.  
 113. Ishida A., Saijo S., Himitzu J.-I. // Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 783.  
 114. Pernet A. G. et al. // Tetrahedron Lett. 1979. № 41. P. 3933.  
 115. Eggelte T. A. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1978. № 9. P. 980.  
 116. Hall D. R. W., Funcke A. B., Jaitly K. D. // Prostaglandins. 1979. V. 18. P. 317.  
 117. Пат. 2813305 Германия // С. А. 1979. В. 90. 86849b.  
 118. Fried J., Mehra M. M., Kao W. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 5594.  
 119. Fried J. et al. // Nature. 1969. V. 223. № 5202. P. 208.  
 120. Fried J., Mehra M. M., Chan Y. Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. P. 6759.  
 121. Harrison I. T., Fletcher V. R., Fried J. H. // Tetrahedron Lett. 1974. № 32. P. 2733.  
 122. Пат. 3883659 США // С. А. 1976. V. 84. 30855j.  
 123. Harrison I. T. et al. // Tetrahedron Lett. 1975. № 13. P. 1165.  
 124. Пат. 20039 Европа // С. А. 1981. V. 94. 191785h.  
 125. Banerjee A. K. et al. // Brit. J. Pharmacol. 1981. V. 73. P. 225.  
 126. Banerjee A. K. et al. // Prostaglandins. 1981. V. 22. P. 167.  
 127. Hayashi M., Arai Y., Wakatsuka H. et al. // J. Med. Chem. 1980. V. 23. P. 525.  
 128. Hayashi M., Miyake H., Kori S. et al. // Ibid. 1980. V. 23. P. 519.  
 129. Scribner R. M. // Prostaglandins. 1977. V. 13. P. 677.  
 130. Пат. 4174456 Германия // С. А. 1980. V. 92. 146336k.  
 131. Hamberg M., Svensson J., Wakabayashi T., Samuelsson B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1974. V. 71. P. 345.  
 132. Corey E. J., Nicolaou K. C., Machida Y. et al. // Ibid. 1975. V. 72. P. 3355.  
 133. Bundy G. L. // Tetrahedron Lett. 1975. № 24. P. 1957.  
 134. Malmsten C. // Life Sci. 1976. V. 18. P. 169.  
 135. Gorman G. R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. P. 4007.  
 136. Fitzpatrick F. A. et al. // Nature. 1978. V. 275. № 5682. P. 764.  
 137. Пат. 4575512 США // С. А. 1986. V. 105. 42538y.  
 138. Пат. 8145465 Япония // С. А. 1981. V. 95. 150445z.  
 139. Wilson N. H. et al. // Eur. J. Med. Chem. 1989. V. 23. P. 359.  
 140. Пат. 607048 США // С. А. 1986. V. 105. 226172f.  
 141. Gorman R. R., Bunting S., Miller O. V. // Prostaglandins. 1977. V. 13. P. 377.  
 142. Tateson J. E., Moncada S., Vane J. R. // Ibid. 1977. V. 13. P. 389.  
 143. Bundy G. L., Baldwin J. M. // Tetrahedron Lett. 1978. № 16. P. 1371.  
 144. Bach M. K. et al. // Prostaglandins. 1987. V. 23. P. 759.  
 145. Morton D. R., Brokaw F. C. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 2880.  
 146. Kojima K. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. P. 948.  
 147. Bundy G., Lincoln F., Nelson N. et al. // Ann. N-Y. Acad. Sci. 1977. V. 180. P. 76.  
 148. Zoretic P. A., Soja P. // J. Heterocycl. Chem. 1977. V. 14. P. 1267.  
 149. Le Breton G. C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 4097.  
 150. Gorman R. R. et al. // Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 1981. V. 40. P. 1997.  
 151. Левкоева Е. И., Шварц Т. Я., Машковский М. Д., Яхонтов Л. Н. // Хим.-Фарм. журн. 1976. Т. 10. № 12. С. 64.  
 152. Калинишь А. П., Фрейманис Я. Ф., Диковская К. И., Гаварс М. П. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1990. № 1. С. 78.  
 153. Ложа Э. В. и др. // Журн. орган. химии. 1990. Т. 26. Вып. 5. С. 1024.  
 154. Толстиков Г. А. и др. // Там же. 1990. Т. 26. Вып. 2. С. 451.  
 155. Толстиков Г. А. и др. // Там же. 1990. Т. 26. Вып. 7. С. 1484.  
 156. Murata M., Ikoma S., Achiwa K. // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38. P. 2329.  
 157. Пат. 4861913 США // РЖХим. 1990. № 22, 220132II.  
 158. Garland R. B., Miyano M., Piren D. et al. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 5854.  
 159. Buchmann B. et al. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 3425.  
 160. Jones R. C. F., Schofield J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1990. № 2.  
 161. Kelly M. J. et al. // Ibid. 1990. № 8. P. 2352.  
 162. Arima T., Shiramatsu T., Matsura M. et al. // Prostaglandins. 1990. V. 39. P. 319.  
 163. Suzuki K., Saito N., Sakata Y. et al. // Ibid. 1990. V. 40. P. 463.  
 164. Kamata S., Haga N., Tsuri T. et al. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 229.  
 165. Ohtani M., Narisada M. // Ibid. 1990. V. 33. P. 1027.  
 166. Ezumi K., Yamakawa M., Narisada M. // Ibid. 1990. V. 33. P. 1117.  
 167. Das J., Hall S. E., Nakane M. et al. // Ibid. 1990. V. 33. P. 1741.  
 168. Nakane M., Reid J. A., W.-C. Han et al. // Ibid. 1990. V. 33. P. 2465.  
 169. Лахович Ф. А. и др. // Журн. орган. химии. 1991. Т. 27. Вып. 1. С. 96.  
 170. Ohtani M. et al. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 2122.

Институт биоорганической химии Академии наук Беларуси, Минск

#### HETEROPROSTANOIDES: SYNTHESIS AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY

Lakhvich F. A., Pashkovsky F. S., Korolyova E. V.

The data concerning the synthesis and the biological activity of the heteroanalogues of prostaglandines are reviewed and systematized. The relationship between the activity and the structure of the heteroprostanoides is discussed.

The bibliography contains 170 references.