



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.152.1

© 1993 Д. М. Кочев, Р. С. Ворисова,
Д. А. Заболотский, Г. И. Мягкова

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

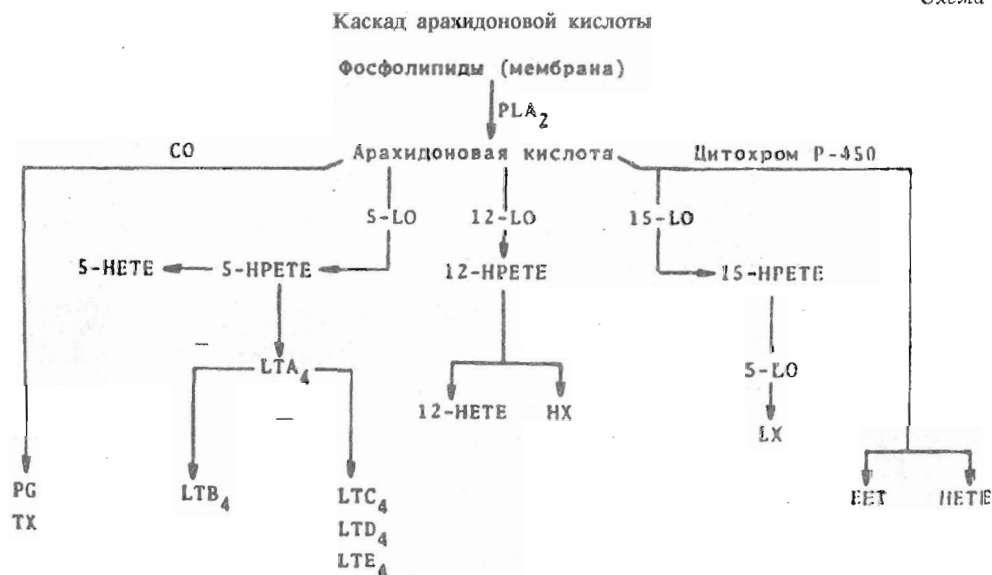
Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

В обзоре приведена классификация антагонистов лейкотриенов, рассмотрены вопросы соотношения их структуры и биологической активности, обсуждены перспективы создания лекарственных препаратов на основе соединений, блокирующих биологическое действие метаболитов арахидоновой кислоты.

Введение

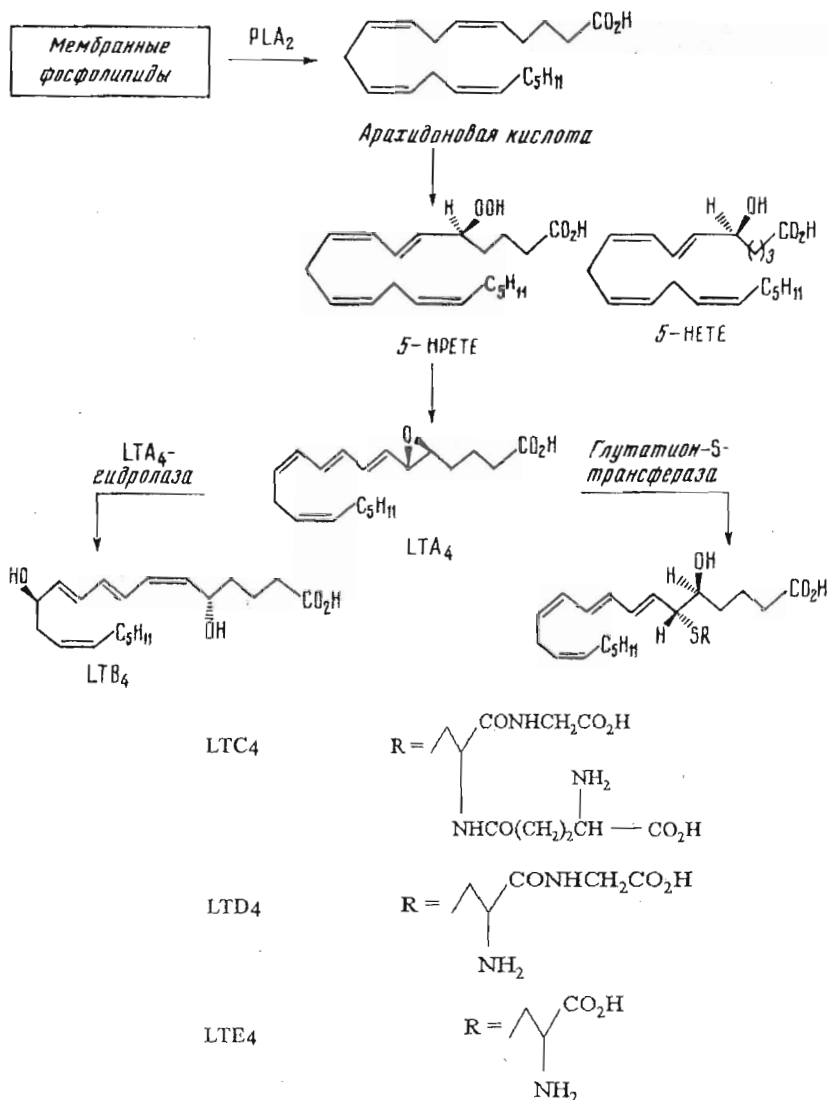
Лейкотриены (LT) — группа низкомолекулярных биорегуляторов липидной природы, липоксигеназные метаболиты эйкозаполиеновых кислот, составляющие вместе с циклооксигеназными и монооксигеназными метаболитами (простагландинами (PG), тромбоксанами (TX), гидроксикислотами (HETE) и др.) каскад арахидоновой кислоты (AA).

Схема 1



Сокращения: AA — арахидоновая кислота, CO — циклооксигеназа, H(P)ETE — гидро(перо)кси-эйкозатетраеновые кислоты, EET — эпоксиэйкозатриеновые кислоты, LT — лейкотриены, PG — простагландины, TX — тромбоксаны, LO — липоксигеназа, SRS-A — медленно реагирующее вещество анафилактики, PLA₂ — фосфолипаза A₂, HX — гепоксидины.

5-Липоксигеназный путь трансформации арахидоновой кислоты



Катализируемый ферментом 5-липоксигеназой (5-LO) биосинтез лейкотриенов осуществляется окислительной трансформацией арахидоновой кислоты (схема 2), высвобождающейся под действием фосфолипазы A₂ из мембранных фосфолипидов. Первичный продукт окисления (5S)-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота (5-HPETE) — непосредственный предшественник нестабильного короткоживущего оксигана LTA₄, который претерпевает дальнейшее превращение под действием глутатион-S-трансферазы или LTA₄-гидролазы (схема 2).

Интерес к лейкотриенам обусловлен их ключевой ролью в аллергических и воспалительных процессах. Так, пептидолейкотриены*, известные как медленно

* В настоящее время принято подразделять лейкотриены на две группы: пептидолейкотриены (LTC₄—LTE₄), активность которых связана с реакциями гиперчувствительности, и дигидроксикислоту — лейкотриен В₄ (LTB₄), участвующий в развитии воспалительных процессов.

реагирующее вещество анафилаксии (SRS-A), — мощные стимуляторы сокращения гладкой мускулатуры, активнее гистамина на 2—3 порядка [1]. Лейкотриен LTB_4 , хемотаксический агент для нескольких видов лейкоцитов, также вызывает увеличение сосудистой проницаемости и облегчает миграцию клеток и плазмы во внесосудистое пространство [1, 2].

Многочисленные данные указывают на то, что биосинтез и последующее высвобождение лейкотриенов у человека и животных определяются патофизиологическими процессами. Такие заболевания, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, псориаз, язвенный колит и др., связаны с повышением уровня лейкотриенов [3—9]. Недавними исследованиями установлено участие лейкотриенов в «тонкой настройке» иммунной системы [10], а также их нейромодуляторная роль [11, 12]. Очевидно, что физиологическая активность лейкотриенов определяется сложной фармакологической корреляцией, которая может осуществляться на нескольких уровнях ферментативного каскада [13]. В самом деле, желаемого эффекта можно достичь, действуя на различные участки системы:

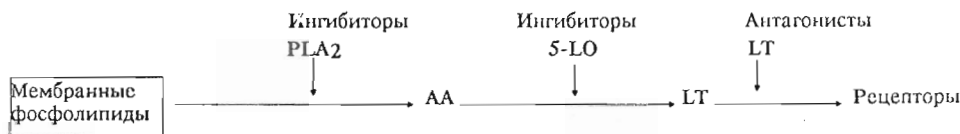
1) ингибируя высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов (ингибиторы фосфолипазы A_2) [14, 15];

2) ингибируя трансформацию арахидоновой кислоты в лейкотриены (ингибиторы 5-LO, глутатион-S-трансферазы, LTA_4 -гидролазы) [1, 13, 16];

3) блокируя рецепторы лейкотриенов антагонистами и тем самым нарушая их взаимодействие с природными лейкотриенами [1, 16, 17] (схема 3).

Схема 3

Регуляция биосинтеза лейкотриенов с использованием ингибиторов



Первый и второй подходы, предотвращающие образование лейкотриенов *de novo*, привели к разработке большого количества ингибиторов, действующих на всех уровнях каскада арахидоновой кислоты, часть которых уже нашла применение в клинической практике [13—15]. Напротив, третий подход заключается в создании препаратов, препятствующих уже образовавшимся лейкотриенам выполнять свои биологические функции. Развитие этого направления оказалось наиболее результативным в создании препаратов, подавляющих обусловленные лейкотриенами патофизиологические процессы [1, 18, 19]. Следует учитывать, однако, определенную условность выделенных направлений, так как часто конкретные ингибиторы (антагонисты) действуют сразу на нескольких уровнях каскада арахидоновой кислоты [13].

В настоящем обзоре рассматриваются основные подходы к созданию антагонистов лейкотриенов, их фармакологические характеристики, соотношение структуры и биологической активности.

1. Связывание лейкотриенов с рецепторами и его блокирование антагонистами

Химический синтез лейкотриенов позволил детально исследовать механизм их действия. Чрезвычайно высокая активность лейкотриенов, тканевая избирательность и чувствительность к незначительным изменениям структуры свидетельствуют о связывании лейкотриенов со специфическими рецепторными центрами. Определенные успехи в изучении связывания лейкотриенов с рецепторами достигнуты благодаря использованию синтетических аналогов (отношения структура—активность, определение критериев оптимального связывания) и радиоактив-

* Хемотаксис — явление движения подвижных клеток высших животных к химическим раздражителям или от них.

номеченных лейкотриенов (локализация рецепторов, деление на классы по специфичности) [1, 20]. Однако в области идентификации и классификации различных рецепторов в настоящее время получены лишь предварительные результаты.

Биохимическими исследованиями показано, что прямые и опосредованные эффекты пептидолейкотриенов обусловлены их действием на специфические рецепторы. Лейкотриены обратимо связываются с этими тканевыми макромолекулами, причем процесс протекает стехиометрически и стереоспецифически [21—25]. Как и многие другие биорегуляторы, лейкотриены действуют на неоднородную популяцию рецепторов [26—28]. Экспериментальные результаты согласуются со связыванием LTC₄ и LTD₄ — LTE₄ по крайней мере с двумя типами рецепторов. Так, LTE₄ — эффективный лиганд для замещения радиоактивно меченых как LTD₄, так и LTE₄ [21, 22, 29].

Функциональные исследования также подтверждают существование общих типов рецепторов для LTD₄ и LTE₄, так как сократительные эффекты этих медиаторов блокируются сходными агентами, несмотря на проявляемую при этом несколько различную активность [27, 30, 31]. В то же время как функциональные исследования, так и изучение рецепторного связывания позволяют предположить и наличие специфического LTC₄-рецептора [32, 33]. Однако между связыванием специфического агониста LTC₄ и фармакологическими эффектами не наблюдается существенной корреляции [17], что ставит под сомнение функциональную важность LTC₄-рецептора, а следовательно, и необходимость разработки соответствующих антагонистов. Последнее, по-видимому, объясняется способностью LTC₄ связываться с глутатион-S-трансферазой — ферментом, широко распространенным *in vivo*, что приводит к завышенной оценке связывания медиатора [34, 35]. Недавними исследованиями с использованием радиоактивно меченых лейкотриенов подтверждено как существование различных LTC₄- и LTD₄-рецепторов, так и аномальные характеристики связывания LTC₄ [36].

Другой метаболит арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути — LTB₄ действует на отдельные стереоспецифические рецепторные центры двух типов (с низким и высоким сродством к лиганду), расположенные на поверхности лейкоцитов [37].

Предотвращение патофизиологических процессов, вызываемых лейкотриенами, как уже указывалось, может быть достигнуто благодаря использованию специфических антагонистов пептидолейкотриенов и LTB₄. Для успешного применения в медицине потенциальные антагонисты должны отвечать ряду требований: высокое сродство к определенному рецептору, специфичность к лейкотриеновым рецепторам, достаточная продолжительность действия, эффективность *in vivo*, нетоксичность. Особое значение приобретает специфичность антагониста к рецепторам лейкотриенов и отсутствие сродства к рецепторам гистамина, серотонина, ацетилхолина, а также TXA₂, PGE₂, PGD₂ и др.

Большая часть разработанных к настоящему времени антагонистов лейкотриенов селективно блокирует LTD₄ — LTE₄-рецептор и практически лишена активности к LTC₄-рецептору. Существуют различные мнения о целесообразности разработки LTC₄-антагонистов [39; 40]. Однако в случае усиленного высвобождения 5-липоксигеназных продуктов при бронхиальной астме из участвующих в воспалительном процессе клеток [39, 40], по-видимому, из-за неучаственной роли LTC₄ в этом заболевании, существует потребность в LTC₄-антагонисте, способном ингибировать и 5-LO.

В отличие от антагонистов пептидолейкотриенов антагонистов LTB₄ создано сравнительно мало [17].

2. Основные структурные типы антагонистов лейкотриенов

Систематика антагонистов лейкотриенов не разработана в той же степени, как и систематика антилипоксигеназных агентов, являющихся ингибиторами липоксигеназы [1, 13]. Тем не менее в настоящее время можно выделить четыре основных подхода к созданию антагонистов: 1) аналоги 7-[3-(4-ацетил-3-гидро-

кси-2-пропилфенокси)-2-гидроксипропокс]хромон-2-карбоновой кислоты, так называемого препарата FLP-55,712 (I), содержащие ацетофеноновую группу; 2) аналоги пептидолейкотриенов — LTC₄, LTD₄, LTE₄; 3) аналоги LTB₄; 4) соединения, не относящиеся ни к одному из перечисленных классов.

2.1. FLP-55,712 и его ацетофенонсодержащие аналоги

FLP-55,712 (I) — первое соединение, описанное в качестве антагониста пептидолейкотриенов (LTC₄ — LTE₄) [41]. Препарат на основе этого соединения, обладающий высокой активностью и избирательностью действия (IC₅₀ 0,038 мМ), широко использовался в качестве фармакологического инструмента для изучения реакций мгновенной гиперчувствительности у человека и животных [42]. Однако низкая стабильность *in vivo* и невозможность орального введения затрудняют клиническое использование препарата FLP-55,712 [1, 2, 17].

Многочисленные модификации структуры FLP-55,712 (см. антагонисты II—V) не затрагивали, однако, ацетофеноновую часть молекулы [26, 43—45], соответствующую в используемых моделях потенциальной металлохелатирующей функции (С) и липофильной части (D) молекулы LTD₄ [2]. Соединения (II—V) содержат три (и более) структурные особенности, отвечающие фрагментам молекулы LTD₄: А — терминальный карбоксил (или его эквивалент); В — гидроксил (или его эквивалент); С — потенциальную металлохелатирующую функцию; D — липофильную часть. Наличие в LTD₄ относительно длинной липофильной части, возможно, подтверждает его свойства как агониста, так как у большинства антагонистов она либо очень короткая, либо ее вообще нет. При внешнем различии структурные единицы А—D имеют значительное сходство с соответствующими единицами у LTD₄: так, например, тетразолил в соединениях (II) и (IIa) имеет рK_a и электронную конфигурацию, близкие аналогичным характеристикам карбоксила, а амид (III) может выступать в виде эквивалента гидроксила (В), так как обе группы имеют близкие значения рK_a. Некоторые соединения подобной структуры оказались весьма эффективными в качестве антагонистов пептидолейкотриенов. Соединения LY-117883 (IIa), LY-163446 (IIb) и L-649,923 (IIc) по активности не уступают соединению FLP-55,712 (I) и при оральном введении (3—10 мг/кг) способны блокировать вызываемый лейкотриенами бронхоспазм [26, 44].

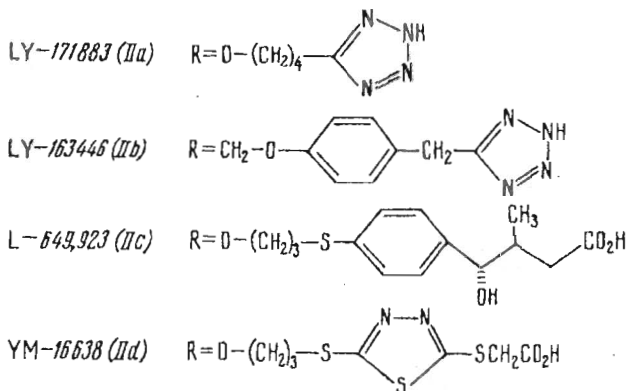
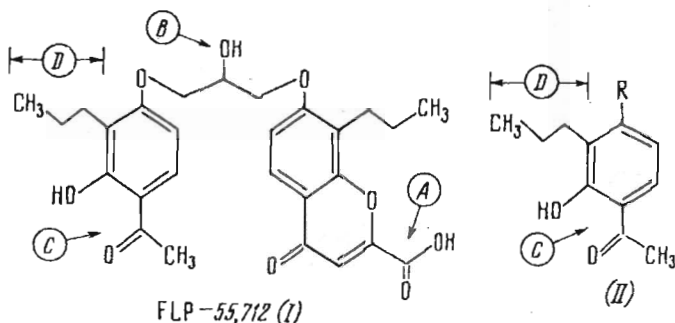
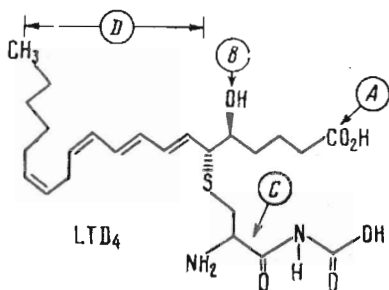
Следует отметить, что механизм действия соединений этого класса на молекулярном уровне остается неизвестным, а связь структуры и активности неочевидна [1, 17].

2.2. Аналоги пептидолейкотриенов

Соединения (VI—IX), имитирующие структуры природных пептидолейкотриенов, составляют третье (по отношению к соединению FLP-55,712 и его модификациям) поколение препаратов-антагонистов, характеризующееся активностью на 1—3 порядка большей, чем у соединений (I—IV) [17, 46]. Значительные трудности связаны, однако, с возможностью сохранения у подобных соединений свойств антагонистов в той или иной степени во времени.

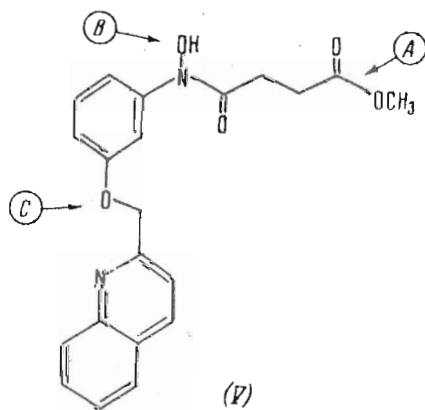
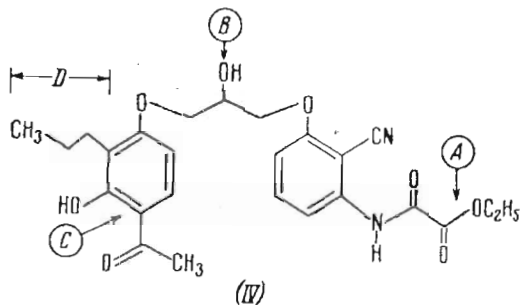
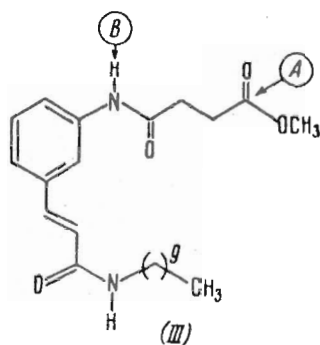
В настоящее время выявлены основные закономерности соотношения структуры и биологической активности соединений этой группы, сводящиеся к следующим положениям [1, 47]: 1) наличие двойной связи С₆—С₇; 2) оптимальная длина цепи — С₂₀, укорочение последней до С₁₄ и менее приводит к потере активности; 3) наличие гидроксила или его эквивалента; 4) конкретная природа и хиральность пептидной части молекулы, менее существенная для сохранения активности, хотя ее укорочение или полное удаление вызывало возрастание активности.

Развитие исследований в области антагонистов пептидолейкотриенов было связано с обнаружением активности LT-антагониста у (4R, 5S, 6Z)-4-гидроксила-5-(цистеинилглицин-S-ил)нонадецен-6-овой кислоты (VI), полученной система-



тической модификацией структуры LTD₄ [48, 49]. Дополнительные исследования [50] показали, что удаление аминогруппы в антагонисте (VI) приводит к соединению, на порядок более активному, а при последующем сокращении пептидного фрагмента образуется соединение (VII) с еще более возросшей антилейкотриеновой активностью.

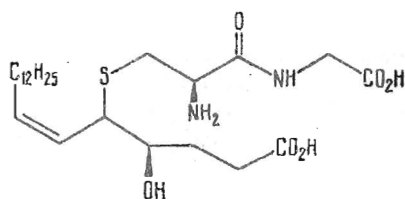
Близкая к полной симметрии структура (соединение VII) позволила авторам работы [46] предположить, что обе полярные карбоксилсодержащие цепи функционально взаимозаменяемы по отношению к LT-рецептору. Поэтому были созданы и исследованы соединения общей структуры (VIII), в том числе 5-(2-додецилфенил)-4,6-дитианонан-1,9-диовая кислота (IX) (известная под кодом SKF-102081) и 5-[2-(8-фенилоктил)фенил]-4,6-дитианонан-1,9-диовая кислота (X) — SKF-102922, в которых две цепи идентичны [46]. Эти представители нового класса LT-антагонистов обладали повышенной активностью и большей продолжительностью действия по сравнению с соединением (VII), но в отличие



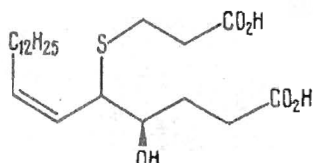
от аналога LTD₄ с асимметричной структурой полярной части, известного под кодом SKF-104353 (XI), полностью лишены активности агонистов.

Исследование многочисленных аналогов LTD₄ общей формулы (VIII) (табл. 1, 2) позволило выявить ряд других факторов, определяющих соотношение структура—активность.

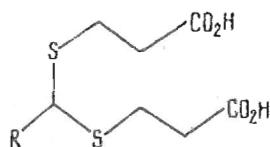
Так, ацетиленовые дигеоацетали (XII) и (XIII) обладают более высокой активностью по сравнению со своими насыщенными аналогами (XIV) и (XV), что, по-видимому, обусловлено наличием в непосредственной близости от серо-содержащих заместителей π-электронной системы, способствующей связыванию с LT-рецепторами. Аналогичная зависимость свойственна и серии агонистов LT [51]. Оптимальная длина алкильной цепи, связанной с ароматической частью молекулы, оказалась равной 10–12 атомам углерода. Например, соединения (XVI) и (XVII) обладают высокой активностью, в то время как их аналоги с



(VI)

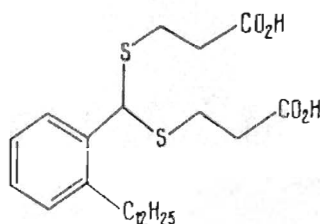


(VII)

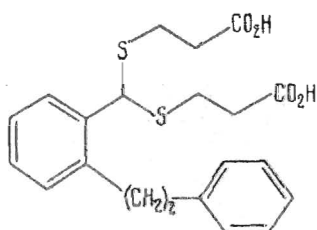


(VIII)

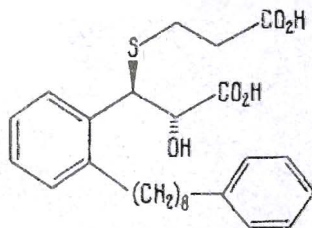
R — см. таблицу 1



SKF-102081 (IX)



SKF-102922 (X)



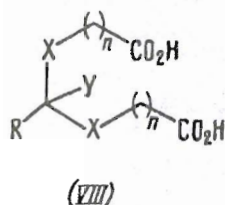
SKF-104353 (XI)

удлиненной или укороченной цепью (соединения XVIII и XIX) проявляют существенно меньшую активность.

По-видимому, для антагонистов этой структуры существует также определенная предпочтительная ориентация алкильного заместителя относительно дитиоацетальной функции. Замещение по *орто*- и *мета*-положениям приводит к соединениям со сравнимой активностью (например, соединения (XX) и (XXI), в то время как *пара*-замещенные изомеры (соединение XXII) обычно неактивны. *мета*-Замещенные производные (XXI) и (XXIII) превосходят по активности рецепторного связывания соответствующие *орто*-изомеры (XX) и (XXIV); константа связывания первых превышает ту, которая необходима для блокирования реакции сокращения трахеи [46].

С помощью модификаций алкильных заместителей показано влияние их длины на активность, а также их воздействие на ориентацию полярных групп. По сравнению с соединением (XVI) увеличение алкильной цепи всего на одно метиленовое звено в соединении (XVIa) приводит к потере активности, тогда как сокращение цепи на одно звено незначительно влияет на активность (соединение XVIb). Замещение одного атома водорода соединения (XVI) на метил в тиоацетальном атоме углерода (соединение XVId) вызывает значительное снижение активности, что можно объяснить возможным ограничением свободы вращения у арил-тиоацетальной связи [46]. Замещение серы в соединении (XVI) на углерод (соединение XVIc) приводит к полной потере активности. Этот факт подчеркивает ключевое значение гетероатома для связывания с рецептором как у антагонистов рассматриваемого класса, так и у самих пептидолейкотриенов [46].

Биологическая активность потенциальных антагонистов (XII)—(XVIII) общей структуры (VIII) [46]



Соединение	R	X	Y	n	$-\lg K_b (N)^*$
(XII)	$C_{12}H_{25}C\equiv C$	S	H	2	5,7 + 0,1
(XIII)	$C_{10}H_{21}C\equiv C$	S	H	2	6,1 + 0,1
(XIV)	$C_{12}H_{25}$	S	H	2	5,2 + 0,1
(XV)	$C_{14}H_{29}$	S	H	2	Неактивен
(XVI)	2-($C_{12}H_{25}$)-Ph-	S	H	2	6,0 + 0,1 (35)
(XVIa)	»	S	H	3	Неактивен
(XVIb)	»	S	H	1	5,9 + 0,1 (3)
(XVIc)	»	CH_2	H	2	Неактивен
(XVI d)	»	S	CH_3	2	5,6

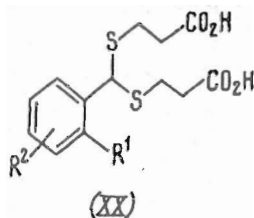
* Константу диссоциации комплекса антагониста с рецептором (K_b) определяли из соотношения $K_b = \frac{C_a}{(B-1)}$, где C_a — концентрация антагониста, B — концентрация LTD_4 , необходимая для реакции (сокращения трахеи морской свинки) в отсутствие антагониста; N — число испытаний.

Некоторые из описанных синтетических аналогов пептидолейкотриенов испытаны *in vivo* на их способность предотвращать развитие бронхоспазма у морской свинки. Соединения (XVI) и (XVII) в количестве 5 мг/кг успешно предотвращали развитие симптомов, вызываемых LTD_4 (0,3—1,0 нмоль/кг, 1 мин). Однако соединение (XVI) утрачивало эту способность уже через 5 мин после введения, по-видимому, из-за быстрого метаболического окисления липидного «хвоста», вызванного ω -окислением [52]. Напротив, антагонист (XXVa), содержащий метаболически стабильный ω -фенильный заместитель, устойчив к увеличению временного интервала между введением антагониста и LTD_4 [52]. Следует отметить, что блокирование ω -алкильных групп не является единственно успешным приемом для достижения катаболической активности. Так, введение ω - CF_3 -функции в алкильную цепь соединения (XVI) препятствует его инактивации [46].

Таким образом, арильные дитиоаналоги пептидолейкотриенов представляют значительный интерес, обусловленный высокой активностью *in vivo* некоторых антагонистов этой серии. В настоящее время осуществляются клинические испытания антагонистов этого типа для лечения бронхиальной астмы человека [2, 17]. Описаны также аналоги пептидолейкотриенов, содержащие фрагмент 1,3,5-триамина — антагонисты LTC_4 [53].

2.3. Аналоги лейкотриена B_4

Другой продукт каскада арахидоновой кислоты в его 5-липоксигеназной ветви представляет LTB_4 (схема 2). Это высокоактивный стимулятор активации лейкоцитов (хемотаксис, хемокинезис, агрегация, адгезия, высвобождение ферментов), вызывающий, кроме того, дегрануляцию нейтрофилов [54]. Эффекты, обусловленные LTB_4 , реализуются через стереоспецифические рецепторные центры как с высоким, так и с низким сродством исключительно к LTB_4 [17]. Показано, что LTB_4 вызывает нарушение процессов дыхания за счет увеличения числа



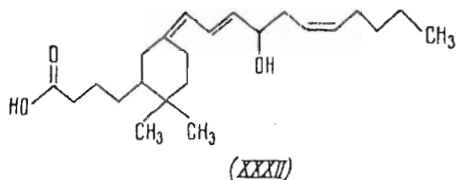
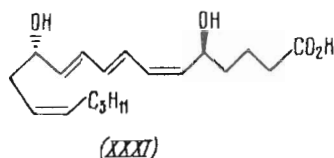
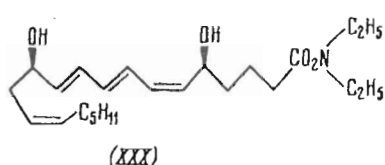
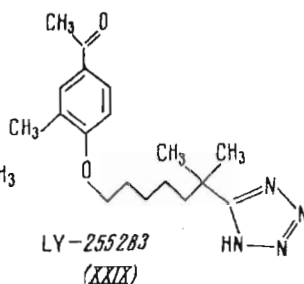
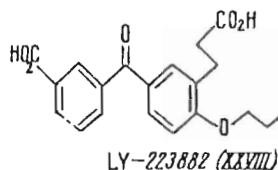
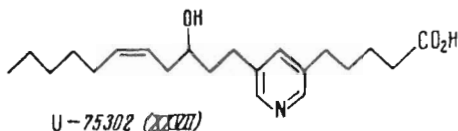
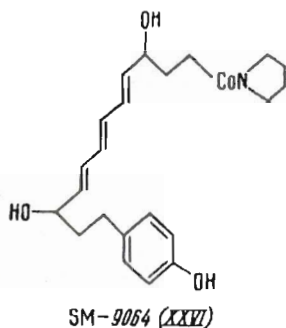
Соединение	R ¹	R ²	-lg K ₅₀ (N) [*]
(XVI)	C ₁₂ H ₂₅	H	6,0 + 0,1 (35)
(XVII)	C ₁₀ H ₂₁	H	6,5 + 0,2 (5)
(XVIII)	C ₁₄ H ₂₉	H	Неактивен
(XIX)	C ₈ H ₁₇	H	5,2
(XX)	OC ₁₁ H ₂₃	H	6,4 + 0,1
(XXI)	H	3-(OC ₁₁ H ₂₃)	6,1 + 0,4 (2)
(XXII)	H	4-(OC ₁₁ H ₂₃)	Неактивен
(XXIII)	H	3-(Z,Z- -OCH ₂ CH=CHCH ₂ CH= =CHC ₅ H ₁₁)	6,2 + 0,2 (2)
(XXIV)	(Z,Z- OCH ₂ CH=CHCH ₂ CH= =CHC ₅ H ₁₁)	H	6,0
(XXV)	C ₈ H ₁₆ Ph	5-CF ₃	7,0 + 0,1
(XXVa)	C ₈ H ₁₆ Ph	H	6,7 + 0,1 (11)
(XXVb)	C ₁₁ H ₂₂ CF ₃	H	6,2 + 0,6 (2)

^{*} Концентрация антагониста 10 мМ, N — число испытаний.

нейтрофилов и эозинофилов в трахеях и бронхах. Известны факты, подтверждающие опосредованное стимулирование синтеза LTB₄ эозинофилами [54]. По мнению ряда исследователей, подавление рецепторного связывания LTB₄ блокирует активацию нейтрофилов и эозинофилов и таким образом предотвращает развитие ряда симптомов, связанных с воспалительными заболеваниями органов дыхания [17, 55].

Поиск антагонистов LTB₄ в отличие от поиска антагонистов LTD₄ оказался менее успешным. Первые свойства антагониста LTB₄ обнаружены у сопряженного *транс*-триена (XXVI), известного под кодом SM-9064, который подавляет вызываемый LTB₄ хемотаксис полиморфоядерных лейкоцитов (IC₅₀ 0,16 мМ) [55].

Другой аналог LTB₄ — соединение U-75302 (XXVII) — проявляет высокую активность, блокируя рецепторное взаимодействие [³H]LTB₄ в концентрации 1,0 мкМ [56]. Однако отсутствие функциональных оценок не позволило определить, какими свойствами — антагониста или агониста — обладает соединение (XXVII). Бензофеноновый аналог (соединение (XXVIII) — LY-223982) и ацетофеноновый аналог (соединение (XXIX) — LY-25528) эффективно ингибировали связывание [³H]LTB₄ с рецепторами нейтрофилов человека (IC₅₀ 12 и 87 мкМ соответственно) [17]. Активность антагониста обнаружена у стереоизомера LTB₄ — (5S, 12S)-ди-НЕТЕ (XXXI), а также у диэтиламида LTB₄ (XXX): последний в концентрации 0,1–1 мкМ ингибировал вызванную природным метаболитом дегрануляцию нейтрофилов [13]. Способность конкурировать с LTB₄ в связывании с рецептором обнаружена и у его циклического аналога (XXXII) [1]. В последнее



время предложены аналоги LTB₄ иной структуры (XXXIII, XXXIV), в том числе фурансодержащие [57—59].

2.4. Антагонисты различной структуры

Помимо аналогов пептидолейкотриенов и LTB₄ активность блокаторов рецепторов лейкотриена обнаружена у многих соединений иной химической природы.

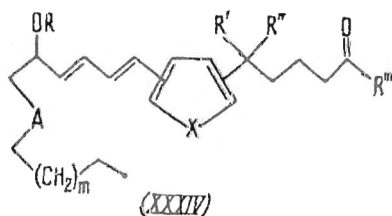
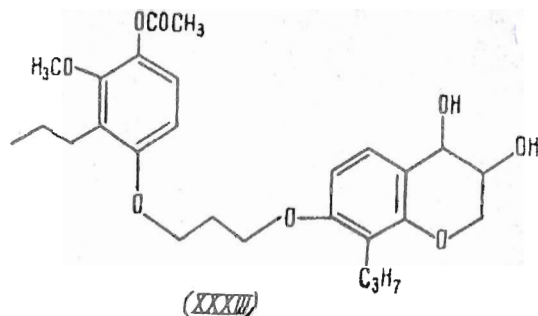
Так, выявлена антагонистическая активность имидосульфамидов (соединения XXXV и XXXVI) по отношению к SRS-A и показана их способность блокировать реакцию сокращения гладкой мускулатуры [60].

В патентной литературе заявлены замещенные ароматические амиды общей формулы (XXXVII) и (XXXVIII) в качестве антагонистов пептидолейкотриенов [61].

Антилейкотриеновая активность обнаружена у ряда гетероциклических соединений, в том числе пиридокиназолина (XXXIX) [62], изомоксола (XL) [63], оксокарбазола (XLI) [64], производных ротенонов (XLII) [57].

Механизм действия указанных антагонистов, а также соотношение структуры и активности не установлены. Следует отметить, что применение этих соединений

Антагонисты рецепторов лейкотриена В₄



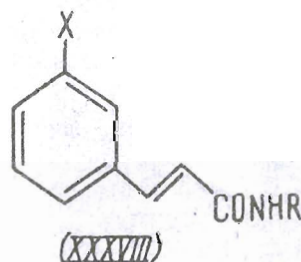
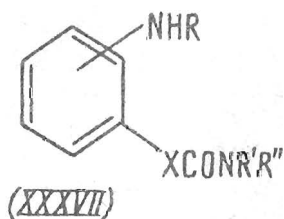
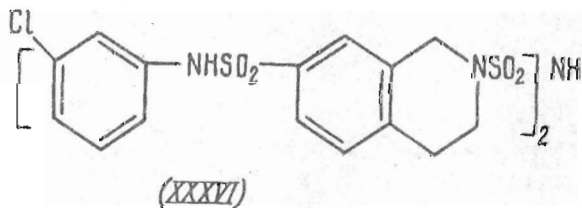
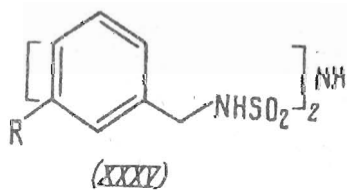
R—H, Me, Et

R'/R'' — H/OH; R' + R'' — O; R''' — NH₂,

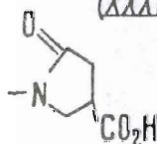
X — S, O, CH=CH; A — CH₂CH₂, CH=CH, C≡C

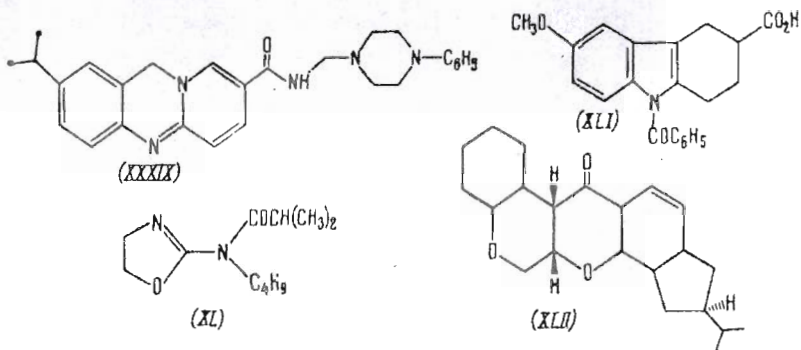
m — (0-4)

Антагонисты различной структуры



R, R', R'' = алкил, X = —NHCOCH=CH— (XXXVII),





весьма ограничено из-за гораздо меньшей активности и избирательности действия, чем у соединения FLP-55,712.

Заключение

Известно, что ряд патофизиологических нарушений вызван высокоактивными эндогенными медиаторами — эйкозаноидами. В настоящее время продолжается поиск селективных и нетоксичных лекарственных препаратов, действующих как антагонисты этого класса биорегуляторов. Существуют различные мнения относительно перспективности разработки препаратов, блокирующих действие исключительно одного из эйкозаноидов, какими неизбежно оказываются антагонисты. Однако, если принимать во внимание целесообразность подавления активности конкретного метаболита, роль которого часто является ключевой в определенном процессе, то становятся очевидными преимущества селективных препаратов, обладающих к тому же и минимальным побочным действием.

Настоящий обзор не претендует на полноту обобщения всех сведений по антагонистам лейкотриенов, известных к настоящему времени. Однако приведенные данные позволяют сделать определенные выводы о перспективности основных классов антагонистов лейкотриенов. По нашему мнению, антагонисты пептидолейкотриенов (главным образом LTD₄) обладают несомненным преимуществом, так как именно эта группа лейкотриенов обуславливает развитие гиперчувствительности, причем наблюдается лучшая корреляция биологических эффектов и рецепторного связывания, чем для антагонистов LTВ₄. В последние два десятилетия исследования в этой области от создания единственного антагониста (FLP-55,712) расширились до самостоятельного направления поиска антилипоксигеназных препаратов, благодаря которому достигнуты существенные практические результаты. Можно предположить, что дальнейшее развитие исследований в этом направлении будет способствовать получению новых препаратов и выяснению механизма их действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bellamy F.-D., Coquelt C., Gree R., Mioskowski C., Rossi J.//Actual. Chem. 1986. № 6. P. 13—87.
2. Musser J. H., Kubrak D. M., Chang J., Lewis A. J.//J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 8. P. 1429—1435.
3. Goetzl E. J., Payan D. G., Goldman D. W.//J. Clin. Immunol. 1984. V. 4. № 1. P. 79—84.
4. Higgs G. A., Monkada S.//Drugs. 1985. V. 30. № 1. P. 1—5.
5. Raible D. G., Lichtenstein L. M.//Annu. N. Y. Acad. Sci. 1988. V. 524. № 5. P. 334—344.
6. Lefer A. M.//Biochem. Pharm. 1986. V. 35. № 2. P. 123—127.
7. Feuerstein G., Hallenbeck J. M.//FASEB J. 1987. V. 1. P. 186—192.
8. Feuerstein G., Hallenbeck J. M.//Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1988. V. 27. P. 301—313.
9. Mullane K. M.//Adv. Inflammation. Res. 1988. V. 12. P. 191—214.
10. Bray M. A.//ISI Atlas Sci. Pharmacol. 1987. V. 1. P. 101—106.
11. Samuelsson B., Dahlén S. D., Lingren J. A., Rouzer C. A., Serhan G.//Science. 1987. V. 237. P. 1171—1176.

12. Kiesel L., Pzylipiak A., Rabe T., Runnebaum B.//Gynecol. Endocrinol. 1990. V. 1. P. 25—35.
13. Заболотский Д. А., Мягкова Г. И., Евстигнеева Р. П.//Успехи химии. 1990. Т. 59. № 5. С. 827—858.
14. Flower J. R.//Adv. Inflammation. Res. 1984. № 8. P. 1—34.
15. DiRosa M.//Prog. Biochem. Pharm. 1985. № 20. P. 55—62.
16. Яхонтов Л. Н., Каминка М. Е., Мастофанова М. Е., Никитин Б. В., Азимов В. А.//Хим.-фармацевт. журн. 1987. Т. 21. № 10. С. 1173—1185.
17. Snyder D. W., Fleisch J. H.//Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1989. V. 29. P. 123—143.
18. Britton J. R., Hanley S. P.//J. Allergy. Clin. Immunol. 1987. V. 79. P. 811—816.
19. Barnes N., Piper P. J., Costello J.//J. Allergy. Clin. Immunol. 1987. V. 79. P. 816—821.
20. Augstein J., Farmer J. B., Lee T. B.//Nature. New. Biol. 1973. V. 254. P. 215—217.
21. Cheng J. B., Townley R. G.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 118. P. 20—26.
22. Cheng J. B., Townley R. G.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 122. P. 949—954.
23. Mong S., Wu H.-L., Hogaboom G. K., Clark M. A., Stadel J. M.//Eur. J. Pharm. 1983. V. 106. P. 241—253.
24. Mong S., Wu H.-L., Clark M. A., Stadel J. M., Gleason J. G.//Prostaglandins. 1986. V. 28. P. 805—822.
25. Mong S., Wu H.-L., Clark M. A., Stadel J. M., Crooke S. T.//Mol. Pharmacol. 1986. V. 29. P. 235—243.
26. Fleisch J. H., Rinkema L. E., Haisch K. D., Swanson-Bean D., Goodson T.//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1985. V. 233. P. 148—157.
27. Krell R. D., Tsai B. S., Berdoulay A., Barone M., Giles R. E.//Prostaglandins. 1983. V. 25. P. 171—178.
28. Snyder D. W., Krell R. D.//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989. V. 233. P. 616—622.
29. Mong S., Scott M. O., Lewis M. O., Wu H.-L., Hogaboom G. K.//Eur. J. Pharmacol. 1985. V. 109. P. 183—192.
30. Fleisch J. H., Rinkema L. E., Baker S. R.//Life Sci. 1982. V. 31. P. 577—581.
31. Snyder D. W., Giles R. E., Kieth R. A., Yee Y., Krell R. P.//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991. V. 243. № 9. P. 548—556.
32. Hogaboom G. H., Mong S., Wu H.-L., Crooke S. T.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1983. V. 116. P. 1136—1143.
33. Mong S., Wu H.-L., Scott M. O., Lewis M. A., Clark M. A.//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989. V. 234. P. 316—325.
34. Chau L. Y., Hoover R. L., Austen K., Lewis R. A.//J. Immunol. 1986. V. 137. P. 1985—1992.
35. Sun F. F., Chau L. Y., Spur B., Corey E. J., Lewis R. A.//J. Biol. Chem. 1985. V. 261. P. 8540—8546.
36. Carstairs J. R., Norman P., Abram T. S., Barnes P. J.//Prostaglandins. 1988. V. 35. P. 503—513.
37. Goetzl E. J., Shermann J. W., Ratnoff W. D., Harvey J. P., Eriksson E.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988. V. 524. P. 345—355.
38. Abraham W. M.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988. V. 524. P. 260—270.
39. Shaw R. J., Cromwell O., Kay A. B.//Clin. Exp. Immunol. 1984. V. 56. P. 716—722.
40. Kaijita T., Yui Y., Miya H., Taniguchi N., Saito H.//Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. 1985. V. 78. № 8. P. 406—410.
41. Augstein J., Farmer J. B., Lee T. B., Sheard P., Tattersaal M. L.//Nature New. Biol. 1973. V. 245. P. 215—218.
42. Chand N.//Agents Actions. 1979. V. 9. P. 133.
43. Musser J. H., Kreft A. P., Lewis A. J.//Agents Actions. 1987. V. 16. P. 152—159.
44. Fleisch J. H., Rinkema L. E., Hiasch K. D., McCullough D., Carr F. D.//Naunyn-Shlemberg's Arch. Pharmacol. 1986. V. 333. P. 70—77.
45. Jones T. R., Young R., Champion E., Charette L., Denis D.//Can. J. Physiol. Pharmacol. 1986. V. 64. P. 1064—1075.
46. Perchonock C. D., Uzinskas I., McCarthy M. E., Erhardt K. F., Gleason J. G., Wasserman M. A., Muccitelli R. M., Devan J. F., Tucker S. S., Vickery L. M., Kirchener T., Wiechman B. M., Mong S., Scott M. O., Chi-Rosso G., Wu H.-L., Crooke S. T., Newton J. T.//J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 8. P. 1442—1452.
47. Drazen J. M., Lewis R. A., Austen K. F.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. P. 3195—3199.

48. Gleason J. G., Ku T. W., McCarthy M. E., Weichman B. M.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1983. V. 117. P. 732—737.
49. Weichman B. M., Wasserman M. A., Holden D. A.//Prostaglandins. 1985. V. 29. P. 75—86.
50. Perchonock C. D., McCarthy M. E., Erhard K. F.//J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1145—1154.
51. Okuyana S., Miyamoto S., Shimoji K., Fukushima D., Niwa D., Arai Y., Toda M., Hayashi Y.//Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 2453—2458.
52. Newton J. F., Straub K. M., Dewey R. H., Leonard T. B., Perchonock K. D., McCarthy M. E., Gleason J. L., Lynn R. K.//Pharmacologist. 1985. V. 27. P. 250—259.
53. Hasegawa Y., Yanagisawa T., Okui Y., Sato T., Hosaka K., Chin M., Miaysaka T.//Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. № 12. P. 3180—3182.
54. Goetzl E. J., Shermann J. W., Ratnoff W. D., Harvey J. P., Ericsson E.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988. № 524. P. 345—355.
55. Namiki M., Igarashi Y., Sakamoto K., Nakamura T., Koga Y.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1986. V. 138. P. 540—546.
56. Lin A. H., Morris J., Wishka D. G.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988. V. 524. P. 196—200.
57. Villani P. D., Yaug D. C., Walsh R. E., Eretland D. J., Keith R. H., Kogan G., Kachur J. F., Gaginella T. S., Tsai B. S.//J. Pharmasol. Exp. Ther. 1992. V. 260. № 1. P. 187—191.
58. Патент США 4971997//МКИ А 61 К31/165, НКЙ 514/621.
59. Schultz R. M., Marder P., Spalthe S. M., Herron D. K., Sofia M. J.//Prost. Leukot. Essent. Fatty Acids. 1991. V. 43. № 4. P. 267—272.
60. Ali F. E., Danbridge P. A., Gleason J. C.//J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 947—951.
61. Патент США 4296120//Chem. Abstracts. 1976. V. 96. № 180992p.
62. Tilley J. M., Levitan P., Welton A. F.//J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 1638—1642.
63. Ross W. J., Harrison R. G., Jolley M. R. J., Nevilla M. C.//J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 417—422.
64. Mielenz Z. E.//Pharmacology. 1978. V. 17. P. 323—324.

Поступила в редакцию
28.IV.1992

После доработки
3.II.1993

D. M. Kochev, R. S. Vorisova, D. A. Zabolotsky, G. I. Myagkova

LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

The review covers the aspects of classification, specificity and structure — biological activity relations in leukotriene receptor antagonists which blockade the action of the acyclic arachidonate metabolites. Prospects of designing new medicines based on these compounds are also discussed.