

УДК 577.1

Ю. ЛИЛЛЕ

ПРОСТАГЛАНДИНЫ СЕГОДНЯ: СИНТЕЗ И СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ *

В данной работе рассматриваются общая стратегия и стимулы синтеза простагландинов (ПГ) и их аналогов, некоторые предпосылки и общее состояние получения лекарственных препаратов на основе ПГ.

Большая работа, выполненная по синтезу, имела целью получение природных ПГ, а затем их химически и метаболически стабильных аналогов (рис. 1) [1-3]. Эта цель реализована в основных стратегических направлениях синтеза, включающих в качестве ключевых стадий расщепление полициклических интермедиатов (А), сопряженное присоединение (Б) и циклизацию алифатических предшественников (В).

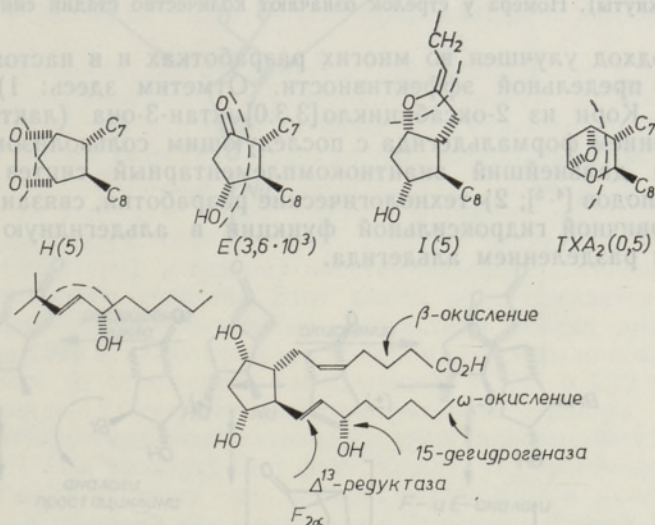


Рис. 1. Химическая и метаболическая лабильность простагландинов (ПГ). Пунктирной линией выделены лабильные структурные элементы. Указаны типы ПГ и тромбоксан (ТХ) А₂ (в скобках — время полужизни ПГ второй серии (мин) в водном буфере при рН около 7 и при 20 °С).

Рассмотрим достижения этих основных стратегических направлений подробнее.

А. Наиболее распространенная стратегия тотального синтеза ПГ — строение молекулы ПГ по принципам, противоположным биогенетическому образцу.

Подход на базе норборнена (рис. 2). Через основные циклические интермедиаты получают т. н. альдегид Кори и продукт конденсации по Виттигу. Оптическое разделение проводится путем кристаллизации диастереомеров с оптически активными аминами. Через эти синтоны осу-

* Доклад, прочитанный на Всесоюзном симпозиуме «Синтез и исследование простагландинов». Таллин, октябрь, 1986.

шестьствлены многочисленные синтезы аналогов ПГ, простаглицлина и тромбосана, а также налажено промышленное производство наиболее крупномасштабного продукта — клопростенола.

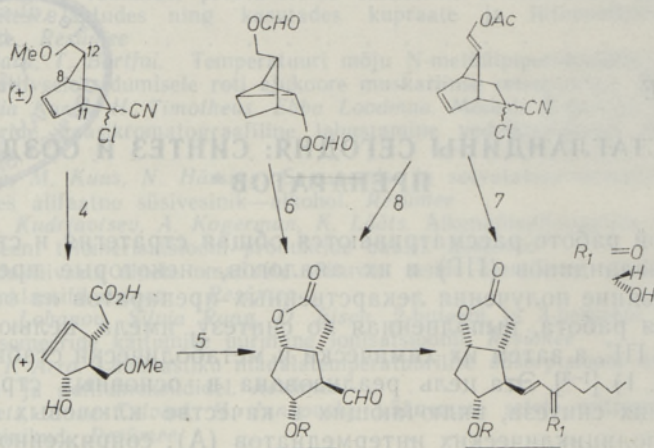


Рис. 2. Расщепление полициклических интермедиатов на ключевые синтоны (подчеркнуты). Номера у стрелок означают количество стадий синтеза.

Этот подход улучшен во многих разработках и в настоящее время доведен до предельной эффективности. Отметим здесь: 1) получение альдегида Кори из 2-оксабицикло[3.3.0]октан-3-она (лактона Грико) присоединением формальдегида с последующим сольволизом (реакция Принса) и дальнейший энантиокомплементарный синтез на основе обоих антиподов [4, 5]; 2) технологические разработки, связанные с окислением первичной гидроксильной функции в альдегидную (C13) и с оптическим разделением альдегида.

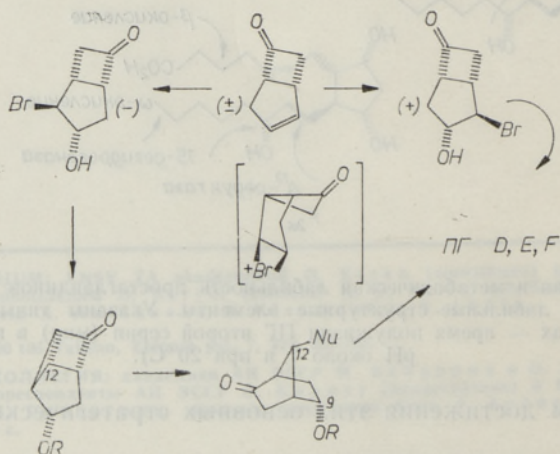


Рис. 3. Бромгидрины в синтезе простаглицлинов. В скобках показан промежуточный экзобромониум-ион.

Подход на базе циклогептанона (рис. 3) [6]. В данном энантиокомплементарном синтезе через экзобромониум-ион путем S_N2 -сольволиза получается бромгидрин со стереохимией ПГ у цикlopentanового кольца. Из (-)-энантиомера получается норборнанон действием нуклеофила через трицикл. Однако дальнейшая работа выявила недостатки этого подхода:

1. Оптическое разделение бициклогептанона путем микробиологического восстановления в спирт с последующим химическим окислением проработано недостаточно.

2. Открытие оксиранового кольца с необходимой региоселективностью доступно не всем представляющим интерес нуклеофилам.

3. Стереохимия у C15 с трудом поддается контролю, из-за чего приходится работать с оптически активным ω -синтоном или проводить инверсию в продукте, что не всегда удается.

Несмотря на эти недостатки, подход через бициклогептанон очень заманчив ввиду его простоты и универсальности. В нашей лаборатории осуществлен синтез различных аналогов ПГ типа F-, E- и, особенно, карбо- и гетероаналогов простациклина** (рис. 4).

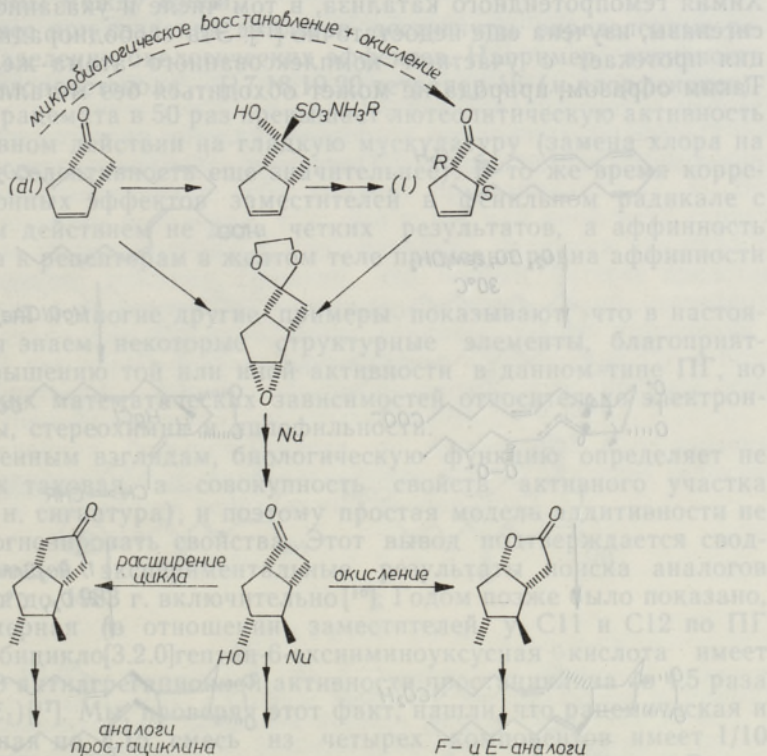


Рис. 4. Развитие синтеза исходя из бициклогептанона.

Б. В стратегии сопряженного присоединения также имеются свои подходы, самый наглядный и короткий — это т. н. трехкомпонентное сочетание (рис. 5) [7]. Камнем преткновения этого элегантного подхода было улавливание энولات-иона для прямого алкилирования. Недавно предложено решение данной проблемы путем трансметаллирования в стадии энолата, т. е. замены лития или меди на олово [8]. Эта стратегия интенсивно развивается. Таким путем синтезированы, например, 6-кето-ПГЕ₁ (мощное сосудорасширяющее средство) и в 5 стадий простациклин исходя из оптически активного циклопентанона.

Синтез по сопряженному присоединению разрабатывается в Институте органического синтеза АН ЛатвССР, нами получены этим методом (-)ПГЕ₂ и ряд 11-дезоксипГ [9, 10].

** Результаты этой работы подробно рассматриваются М. Лоппом (см. следующую статью в данном номере).

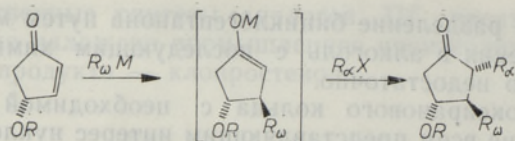


Рис. 5. Синтез простагландинов путем трехкомпонентного сочетания.

В. Окислительная циклизация эйкозатриеновых и тетраеновых кислот со строго определенным расположением двойных связей в присутствии ПГ-эндопероксидсинтетазы и ПГН-конвертазы с дальнейшими химическими превращениями до сих пор служила удобным методом получения природных ПГ в количестве до нескольких сот грамм [11]. Химия гемопротеидного катализа, в том числе и указанной выше диоксигеназы, изучена еще недостаточно [12]. Эта свободнорадикальная реакция протекает с участием комплексованного атома железа (рис. 6). Таким образом, природа не может обходиться без металлоорганики.

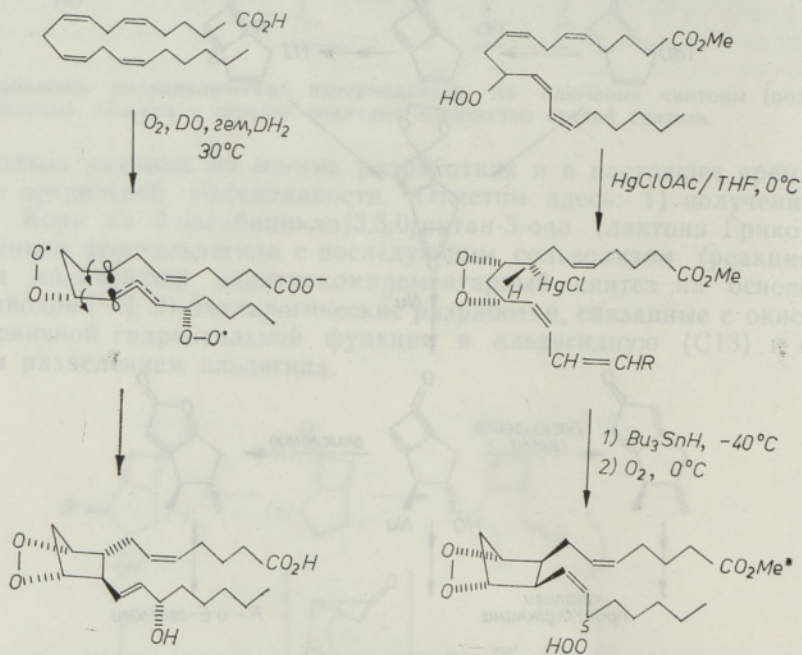


Рис. 6. Биоспецифическая окислительная циклизация арахидоновой кислоты (слева) и циклизация синтетического предшественника в присутствии трибутилгидрида олова (справа); DO — диоксигеназа, DH₂ — донор электронов, * предполагаемый интермедиат на пути к изо-ПГФ_{2α}.

Синтез по биогенетическому образцу давно привлекает внимание синтетиков. Установлено, что промежуточный свободный радикал, предшественник природного ПГ, циклизуется дисроторно без участия диоксигеназы в изо-ПГ с *цис*-расположением боковых цепей [13]. Отметим, что такая же ситуация имеет место при автоокислении (см. ссылки в [11]).

Стремление получить химически и метаболически стабильные аналоги привело к синтезу порядка пяти тысяч новых модифицированных ПГ. Этот богатый материал позволяет провести анализ зависимости биологической активности от структуры (ЗАС), применив, например, правило аддитивности или многопараметрический и субструктурный математические методы. Эти методы широко привлекались при исследовании

довании общей токсичности, канцерогенности, мутагенности разных органических веществ (правда, применение самого совершенного субструктурного метода началось лишь недавно — первая работа, где было исследовано 209 канцерогенов, появилась в 1979 г.)^[14]. Учитывая, что многопараметрический и субструктурный анализы имеют предсказательную силу, можно думать, что с их помощью удастся прогнозировать свойства ПГ на основе их структуры. Однако, судя по опубликованным данным, эти методы почти не применялись для анализа ЗАС ПГ.

По всей вероятности, такая ситуация обусловлена следующими причинами:

1. Все аналоги ПГ родственны природным соединениям, поэтому статистический выбор не всегда нужен.

2. Биологическое действие ПГ очень разнообразно, данные рассеяны и несравнимы между собой.

Тем не менее при создании аналогов достигнуты определенные результаты в разделении биологических эффектов. Например, активность известного клопростенола [17,18,19,20-тетранор-16-(*m*-хлорфенокси)-ПГF_{2α}] в виде рацемата в 50 раз превышает лютеолитическую активность ПГF_{2α} при равном действии на гладкую мускулатуру (замена хлора на CF₃ повышает селективность еще значительно). В то же время корреляция электронных эффектов заместителей в фенильном радикале с биологическим действием не дала четких результатов, а аффинность клопростенола к рецепторам в желтом теле примерно равна аффинности ПГF_{2α}^[15].

Приведенный и многие другие примеры показывают, что в настоящее время мы знаем некоторые структурные элементы, благоприятствующие повышению той или иной активности в данном типе ПГ, но не имеем четких математических зависимостей относительно электрон-ной структуры, стереохимии и липофильности.

По современным взглядам, биологическую функцию определяет не структура как таковая, а совокупность свойств активного участка молекулы (т. н. сигнатура), и поэтому простая модель аддитивности не позволяет прогнозировать свойства. Этот вывод подтверждается сводкой, суммирующей экспериментальные результаты поиска аналогов простаглицина до 1983 г. включительно^[16]. Годом позже было показано, что региоизомерная (в отношении заместителей у C11 и C12 по ПГ нумерации) бицикло[3.2.0]гептан-6-оксииминоуксусная кислота имеет примерно 1/10 антиагрегационной активности простаглицина (в 4,5 раза активнее ПГЕ₁)^[17]. Мы, проверяя этот факт, нашли, что рацемическая и диастереомерная по C15 смесь из четырех компонентов имеет 1/10 активности ПГЕ₁, в то время как *n*-изомерная смесь неактивна. В случае соответствующих карбоциклинов как регио-, так и *n*-изомеры неактивны. Это показывает, что молекулы, структура которых довольно далека от структуры простаглицина, в определенных случаях могут обладать антиагрегационной активностью. В то же время более родственные структуры неактивны.***

На основе сказанного выше можно заключить, что количественное изучение ЗАС позволяет глубже понять взаимодействие ПГ с рецептором. Это взаимодействие и есть материальная основа передачи информации, т. е. определитель биологической активности соединения.

Связывание ПГ с белками остается актуальной, но малоизученной областью. Из белков исключение составляет альбумин. Последний стабилизирует чувствительные к гидролизу ПГ (I₂, ТХА) и дестабилизирует лабильные к основаниям ПГ (Е, Д, 15-кето, А). Хорошо известно его диспропорционирующее влияние на ПГН₂^[1].

*** Наши исследования по изучению ЗАС бицикло[3.2.0]гептановых аналогов простаглицина будут опубликованы в ближайшее время.

При изучении взаимодействия ПГ с протенами применяют весьма разные, дополняющие друг друга методы. Уже в 1975 г. изучением поверхностных свойств ПГ было показано, что они могут вызывать изменения в конфигурации и деполяризации мембран [18]. Изотермы сжимаемости монослоев ПГ с компонентами биологических мембран свидетельствуют об образовании комплексов, прочность которых зависит от структуры ПГ [19]. Методом флуоресцентного зонда продемонстрированы структурные изменения, индуцированные ПГЕ₁, в т. н. липидах высокой плотности крови [20]. Наблюдение за кинетикой связывания ПГЕ₁, меченого тритием, с эритроцитами до и после обработки аминидазой свидетельствовало о присутствии гликопротеидов типа сиаловых кислот в активном участке рецептора на внешней поверхности эритроцита [21]. Много обещает применение фаза-чувствительной ЯМР-спектроскопии в плане изучения конформации как в растворе, так и в связанном с протеином состоянии, т. е. в плане изучения конформации действительного фармакофора [22].

Эти новые методические возможности могут дать дополнительный толчок к синтезу аналогов ПГ.

Постоянным стимулом к синтезу аналогов является открытие в природных объектах новых ПГ-структур. Отметим здесь, что недавно

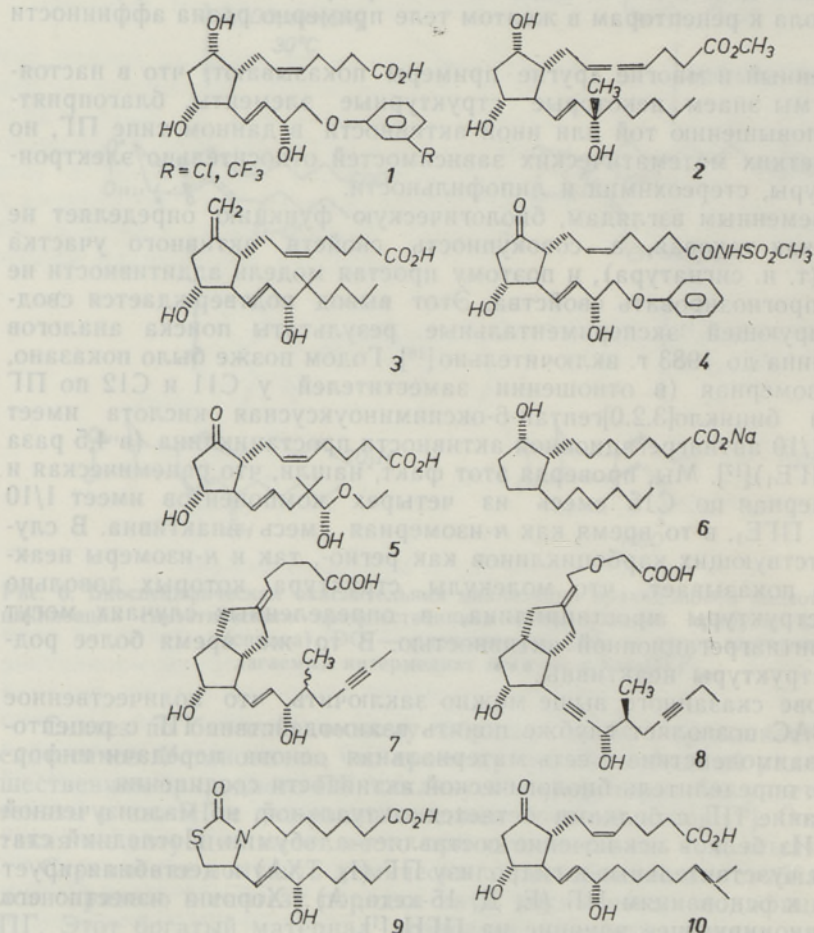


Рис. 7. Некоторые аналоги, используемые (или рекомендуемые к использованию) в медицинских препаратах (обозначения см. в тексте) [3, 16, 25].

найжены клавулоны^[23], имеющие противоопухолевую активность, и 5,6-дегидро-ПГЕ₃^[24] с высокой селективной антиагрегационной активностью.

Трудность стабилизации ПГ и разделения их биологических эффектов до сих пор остается основным препятствием при создании лекарственных препаратов на основе ПГ. Однако благодаря частным решениям этой комплексной проблемы (введение препарата локально или в узкой области величин доз; применение природных ПГ, например, крайне лабильного простаглицлина в острых ситуациях) число простаглицлиновых препаратов постепенно увеличивается и сейчас составляет порядка одного процента от всех аналогов. Это значительно выше по сравнению с чисто статистическим выбором.

В настоящее время простаглицлиновые препараты в основном применяются (или планируется их применение) для воздействия на репродуктивную, пищеварительную, сердечно-сосудистую и респираторную системы^[3].

В ветеринарии в основном используются аналоги F_{2α} (рис. 7, 1, 2), в акушерстве, гинекологии и для цитопротекции — аналоги типа Е (3—5), бронхорасширяющим действием обладают аналоги типа Е и гетероциклические ПГ (9, 10), в лечении сердечно-сосудистой системы хорошо зарекомендовали себя аналоги простаглицлина (7, 8). Все эти аналоги высшего поколения, т. е. они в той или иной мере структурно защищены от метаболизма и, следовательно, являются аналогами пролонгированного действия. Понятно, что особый интерес представляет применение максимально упрощенных структур (напр., цитопротектора 6). Однако, как показано выше, границы такого упрощения неизвестны. В некоторых случаях эффективны и природные ПГ в подходящих лекарственных формах, обеспечивающих контролируемое освобождение активного вещества (см. ссылки в^[11]).

Проделанная большая работа по синтезу ПГ и по изучению их свойств является базой для дальнейшего поиска аналогов селективного действия и разработки необходимых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen, N. H., Hartzell, C. J., De, B. Chemistry and structure of cyclooxygenase-derived eicosanoids: a historical perspective. — In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, 14. New York, 1985, 1—43.
2. Caton, M. P. L., Hart, T. W. Synthesis of classical prostaglandins. — In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, 14. New York, 1985, 73—129.
3. Radüchel, B., Vorbrüggen, H. Prostaglandin analogs. — In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, 14. New York, 1985, 263—392.
4. Tömösközi, I., Gruber, L., Kovács, G., Székely, I., Simonidesz, V. Regiospecific Prins reaction, a new way to prostanoids. — *Tetrahedron Lett.*, 1976, N 50, 4639—4642.
5. Tömösközi, I., Gruber, L., Gulácsi, E. A simple enantiocomplementary route to prostanoids: inversion of chirality of 2,5-dihydroxycyclopent-3-enyl-acetic acid lactone derivatives. — *Tetrahedron Lett.*, 1985, N 26, 3141—3144.
6. Newton, R. F., Roberts, S. M. Steric control in prostaglandin synthesis involving bicyclic and tricyclic intermediates. — *Tetrahedron*, 1980, 36, N 15, 2163—2196.
7. Noyori, R., Suzuki, M. Prostaglandinsynthesen durch Dreikomponenten-Kupplung. — *Angew. Chem.*, 1984, 96, 854—882.
8. Suzuki, M., Yanagisawa, A., Noyori, R. An extremely short way to prostaglandins. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3348—3349.
9. Paju, A., Välimäe, T., Gulácsi, E., Gruber, L., Lopp, M., Lille, Ü. Synthesis of (-)PGE₂ methyl ester and (-)15-keto PGE₂ methyl ester. — *Proc. Acad. Sci. ESSR. Chem.*, 1986, 35, N 2, 138—141.
10. Данилова Н. А., Мифтахов М. С., Лопп М. И., Лилле Ю. Э., Толстикова Г. А. Альтернативный синтез 16-арилокси[17.18.19.20]-тетранорпростаглицлинов Е₁ 11-дезоксиряды. — *Докл. АН СССР. Хим.*, 1984, 273, 620—622.

11. Lille, Ü. Application of prostaglandin synthetase in preparative oxidation of polyenic acids to prostaglandin drugs. — Proc. Acad. Sci. ESSR. Chem., 1985, 34, N 2, 134—142.
12. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы. М., 1985, 31—167.
13. Corey, E. J., Shih, C., Shih, N.-Y., Shimoji, K. Preferential formation of 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ via the corresponding endoperoxide by a biomimetic cyclization. — Tetrahedron Lett., 1984, 25, N 44, 5013—5016.
14. Craig, P. N., Enstein, K. Structure-activity in hazard assessment. — In: Hazard Assessment of Chemicals, Current Developments, 1. New York, 1981, 389—420.
15. Crossley, N. S. The synthesis and biological activity of potent, selective luteolytic prostaglandins. — Prostaglandins, 1975, 10, N 1, 5—18.
16. Aristoff, P. A. Synthesis of prostacyclin analogs. — In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research, 14. New York, 1985, 309—392.
17. O-Yang, C., Kertesz, D. J., Kluge, A. F., Kuenzler, P., Li, T., Marx, M. M., Bruno, J. J., Chang, L. Synthesis and platelet aggregation inhibition activity of a series of enantiomeric bicyclo[3.2.0]heptane-6-oximinoacetic acids. — Prostaglandins, 1984, 27, N 6, 851—863.
18. Colacicco, G., Basu, M. K., Roccardi, A., Cosmi, E. V., Scarpelli, E. M. Surface behavior of prostaglandins (PG). — In: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, 2. New York, 1976, 887.
19. Сорокина А. Д., Тонгур А. М., Деборин Г. А., Лилле Ю. Э., Самель Н. Э. Особенности взаимодействия простагландина E_1 с компонентами биологических мембран. — Биофизика, 1986, XXXI, B 4, 616—620.
20. Manevich, E. M., Muzya, G. J., Prokazova, N. V., Molotkovsky, J. G., Bezuglov, V. V., Bergelson, L. D. Interaction of prostaglandin E_1 with human high density lipoproteins. — FEBS Lett., 1984, N 2, 291—294.
21. Dutta-Roy, A. K., Sinha, A. K. Binding of prostaglandin E_1 to human erythrocyte membrane. — Biochim. et Biophys. Acta, 1985, 812, 671—678.
22. Andersen, N. H., Nguyen, K. T., Eaton, H. L. Selective inversion recovery Δ -NOE spectroscopy with truncated relaxation delays. I. Techniques for minimizing spin diffusion in studies of protein-bound conformation of small molecules. — J. Magn. Reson., 1985, 63, N 2, 365—375.
23. Iguchi, K., Kaneta, S., Mori, K., Yamada, Y., Honda, A., Mori, Y. Chlorovulones, new halogenated marine prostanoids with an antitumor activity from the stolonifer *clavularia viridis* quoy and gaimard. — Tetrahedron Lett., 1985, 26, N 47, 5787—5790.
24. Samel, N., Järving, I., Lõhmus, M., Lopp, A., Kobzar, G., Sadovskaya, V., Välimäe, T., Lille, Ü. 5,6-dihydro-PGE₃ — a new natural prostaglandin. — Proc. Acad. Sci. ESSR. Chem., 1986, 35, N 1, 75.
25. Skuballa, W., Schillinger, E., Stürzebecher, C.-St., Vorbrüggen, H. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity. — J. Med. Chem., 1986, 29, 313—315.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
5/I 1987

Ü. LILLE

PROSTAGLANDIINID TÄNA: SÜNTEES JA PREPARAATIDE LOOMINE

Prostaglandiinide sünteesi põhistrateegiaks on bi(polü)tsükliiliste ühendite lõhustamine ja tsüklopentadieni derivaatide alküleerimine eesmärgiga saada stabiilseid, selektiivse ja proloneeritud bioloogilise toimega analooge. See saavutatakse uurides bioloogilise toime struktuursõltuvust ja prostaglandiini-retseptori (valgu) koostõju. Saadud tulemused on alus prostaglandiinide järjest laiemale kasutamisele meditsiinis.

Ü. LILLE

PROSTAGLANDINS TODAY: SYNTHESIS AND APPLICATION

Cleavage of bi(poly)cyclic intermediates and alkylation of derivatives of cyclopentadiene are the basic strategy of the synthesis of the prostaglandins (PGs).

The main goals in synthesizing PG-analogues with selective and prolonged biological action can be achieved by making use of the studies of structure-activity relationships and PG-receptor (protein) interaction. The results obtained form the basis for the increasing use of PGs in medicine.