

© Коллектив авторов, 2013

*В. В. Липсон<sup>1, 3</sup>, М. Г. Широбокова<sup>2</sup>, О. Н. Петрова<sup>2</sup>*

## **11 $\beta$ -ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗА 1 ТИПА — МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)**

<sup>1</sup> Государственное учреждение "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины", Харьков, Украина;

<sup>2</sup> Государственное научное учреждение "Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" Национальной академии наук Украины, Харьков, Украина;

<sup>3</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

11 $\beta$ -Гидроксистероид дегидрогеназа (11 $\beta$ -HSD1) — фермент, катализирующий превращение неактивного глюкокортикоида кортизона в активный кортизол. Хронически повышенный уровень кортизола в результате гиперэкспрессии 11 $\beta$ -HSD1 в печени и жировой ткани приводит к развитию метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистым осложнениям. Ингибирование 11 $\beta$ -HSD1 признано перспективной стратегией снижения активности глюкокортикоидов на тканеспецифическом уровне. В обзоре рассмотрены ингибиторы 11 $\beta$ -HSD1 — представители нескольких рядов азотсодержащих гетероциклов, находящиеся на разных этапах исследования, как потенциальные фармакологические средства воздействия на метаболический синдром, СД 2 и ожирение.

**Ключевые слова:** 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа; кортизол; метаболический синдром; ожирение; поиск лекарственных веществ.

Эпидемический характер роста распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа и ассоциированная с ним повышенная частота сердечно-сосудистой патологии и смертности обуславливает острую необходимость превентивной и патогенетически обоснованной терапии на разных этапах развития заболевания. Однако существующий ныне подход к лечению СД 2 предполагает раздельную коррекцию метаболических нарушений и предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений.

### **Связь между ожирением, уровнем глюкокортикоидов в организме и СД 2 типа**

В настоящее время рядом клинических и эпидемиологических исследований доказана связь между ожирением, СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Еще в 90-е гг. XX в. была сформулирована концепция "метаболического синдрома" (МС), "синдрома X" или "синдрома инсулинорезистентности", объединяющая различные обменные нарушения и/или заболевания, являющиеся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Глюкокортикоиды (кортизол у человека и большинства млекопитающих, кортикостерон у грызунов) синтезируются корковым слоем надпочечников, и их секреция и уровень в плазме контролируется аденокортикотропным гормоном (АКТГ) через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую петлю (рис. 1). Продукция АКТГ, в свою очередь, инициируется гипоталамическим кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ), а при стрессе — адреналином [1, 2].

У пациентов с СД 2 между гипоталамо-гипофизарной системой и надпочечниками сохраняются обычные взаимоотношения, и система отрицательной обратной связи функционирует нормально, что подтверждается результатами функциональных проб с кортикотропином и дексаметазоном [3–5]. В то же время ожирение при МС клинически очень сходно с таковым при гиперкортицизме (заболевании Иценко-Кушинга), но для последнего характерен в 2–3 раза превышающий норму уровень кортизола в плазме, а для ожирения — нормальный или слегка сниженный, хотя экскреция глюкокортикоидов с мочой существенно возрастает. Однако метаболический клиренс кортизола при ожирении увеличен, и как следствие, повышена секреция кортизола под действием АКТГ [5–7]. В связи с этим неизбежно возникает вопрос, откуда появляется избыточный кортизол, который экскретируется у лиц, страдающих ожирением, с мочой. Ответ на него был получен в результате открытия и исследования ключевой роли 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (11 $\beta$ -HSD) в дорепторном метаболизме глюкокортикоидов, в частности, в локальной внутриклеточной генерации этих гормонов в адипоцитах.

### **Роль 11 $\beta$ -HSD в развитии ожирения и инсулинорезистентности**

Почти 60 лет назад установлен факт энзиматических взаимопревращений активных 11-гидрокси-глюкокортикоидов (кортизола и кортикостерона) и инертных 11-кето-форм (кортизона и 11-дегидрокортикостерона) [8, 9]. Позже было доказано, что в этих процессах участвуют 11 $\beta$ -HSD двух типов (рис. 2).

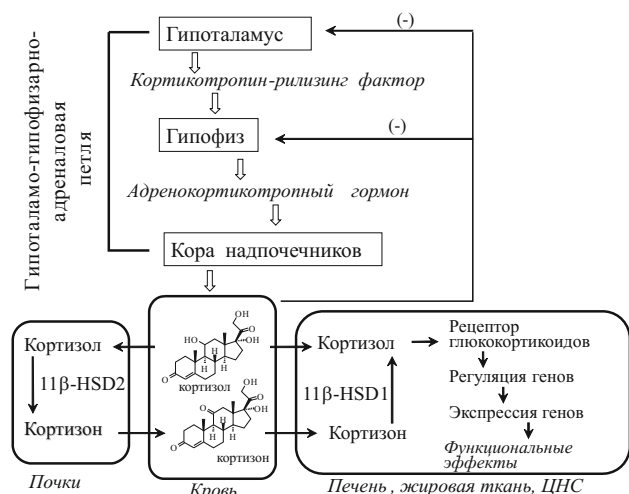


Рис. 1. Регуляция синтеза и секреции глюкокортикоидов.

У человека  $11\beta$ -HSD1 катализирует превращение неактивного кортизона в активный кортизол (а у грызунов 11-дегидрокортикостерона в кортикостерон).  $11\beta$ -HSD1 принадлежит к семейству короткоцепочечных оксидоредуктаз, содержит 292 аминокислотных остатка. Она является NADPH-зависимым ферментом, проявляющим *in vitro* и редуктазную, и дегидрогеназную активность, но *in vivo* преобладают свойства редуктазы, благодаря поддержанию соответствующего редокс-потенциала NADPH-генерирующим энзимом — гексозо-6-фосфатдегидрогеназой (H6PDH). Функционально молекулу  $11\beta$ -HSD1 можно разделить на 4 основных фрагмента: трансмембранный домен (от 1 до 23 аминокислотного остатка у человека), удерживающий энзим в просвете эндоплазматического ретикулума; домен, связывающий нуклеотид (петля Россмана), каталитический центр и С-терминальный домен, который играет ключевую роль в олигомеризации протеина [10–14]. Три аминокислотных остатка Ser170-Tyr183-Lys187 образуют активный центр фермента, ориентируют субстрат и обеспечивают перенос протона между реакционными интермедиатами.

Изоzim  $11\beta$ -HSD2 — NAD<sup>+</sup>-зависимая дегидрогеназа участвует в обратной реакции и отвечает за эндогенную продукцию неактивного кортизона (или 11-дегидрокортикостерона). Этот фермент состоит из 405 аминокислотных остатков. Его основная функция заключается в защите неселективных минералокортикоидных рецепторов от избыточной концентрации кортизола, который обладает таким же сродством к указанным мишеням, как и альдостерон [15].

Экспрессирует  $11\beta$ -HSD1, главным образом, в органах и тканях, обладающих высокой чувствительностью к глюкокортикоидам, — в печени, жировой ткани, легких, ЦНС, эндотелии аорты [9, 16], в то время как  $11\beta$ -HSD2 активна в органах-мишенях минералокортикоидов — в почках, кишечнике, слюнных железах, плаценте, эндотелии сосудов [9, 10]. У человека экспрессия  $11\beta$ -HSD1 в адипоцитах коррелирует со степенью ожирения и не зависит от генетических фак-

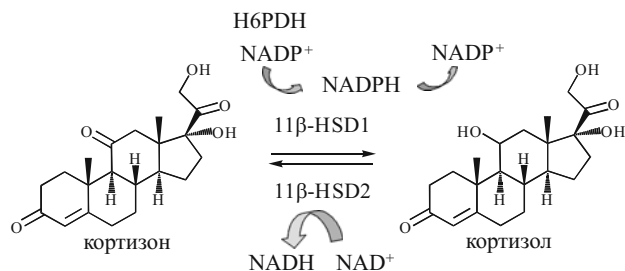


Рис. 2. Взаимопревращения кортизола и кортизона.

торов. Это было подтверждено исследованием активности данного фермента у монозиготных близнецов, один из которых страдал ожирением, а другой имел нормальное телосложение [17]. В печени же при ожирении функционирование  $11\beta$ -HSD1 подавлено, что приводит к снижению концентрации глюкокортикоидов, уменьшению глюконеогенеза и адипогенеза. Вероятно, это является защитным фактором, предотвращающим прирост массы тела и развитие интолерантности к глюкозе [3]. Однако этот адаптационный механизм ослабления активности  $11\beta$ -HSD1 в печени и, как следствие, уменьшение продукции кортизола отсутствует при СД 2 типа, сопровождающемся ожирением, а повышение уровня глюкокортикоидов может вносить свой вклад в патогенез заболевания. В этом случае адипоциты могут рассматриваться как первичная, а гепатоциты — как вторичная клеточная мишень для потенциальных средств воздействия на инсулинорезистентность [18]. При MC причиной локального избытка кортизола и инсулинорезистентности является повышенная активность  $11\beta$ -HSD1 в жировой ткани. Но подкожные и висцеральные жировые депо не идентичны, имеются локально специфические особенности активации  $11\beta$ -HSD1 у пациентов с ожирением, которые в наибольшей степени выражены в висцеральном жире, однако могут наблюдаться и в подкожной жировой ткани [3, 19]. К сожалению, механизмы, лежащие в основе изменения активности  $11\beta$ -HSD1, остаются неизученными. Транскрипция и экспрессия этого фермента зависит от многих факторов — уровня глюкокортикоидов и инсулина, гормонов роста, тиреоидных и половых гормонов, цитокинов, витамина D<sub>3</sub>, агонистов PPAR<sub>γ</sub> [16]. Так, имеются сведения о том, что гормон роста и агонисты печеночных X рецепторов (LXR) и рецепторов, активизирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) подавляют экспрессию  $11\beta$ -HSD1 в адипоцитах [20–22]. А активаторами этого фермента в различных тканях могут выступать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β (IL-1β) и фактор некроза опухоли (TNF<sub>α</sub>), упомянутая выше H6PDH — энзим, генерирующий NADPH в просвете эндоплазматического ретикулума и разделяющий субстрат глюкозо-6-фосфат с микросомальным ферментом глюкозо-6-фосфатазой-α. Перемещение в клетке глюкозо-6-фосфата прямо влияет на редуктазную активность  $11\beta$ -HSD1 и связывает метаболизм глюкозы с функцией гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой системы [16, 23, 24].

## Поиск ингибиторов 11 $\beta$ -HSD1 — потенциальных средств воздействия на МС

Теоретически существует 2 пути воздействия на проявления МС, опосредованные эффектами глюкокортикоидов. Один из них связан с блокадой соответствующих рецепторов. На примере антагониста глюкокортикоидных рецепторов — (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(4-диметиламино)фенил)-17-гидрокси-17-(1-пропин-1-ил)эстра-4,9-диен-3-она (RU-486), применение которого у пациентов с синдромом Иценка-Кушинга улучшало метаболические функции, было установлено, что блокада избытка глюкокортикоидов при МС и СД 2 типа приводит к положительному результату [25]. Однако использование этого пути компенсации обменных нарушений при диабете клинически не оправдано, т.к. активируется продукция глюкокортикоидов в надпочечниках благодаря наличию механизма отрицательной обратной связи через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую петлю. Альтернативная стратегия заключается в ингибировании 11 $\beta$ -HSD1 — периферического источника кортизола [26].

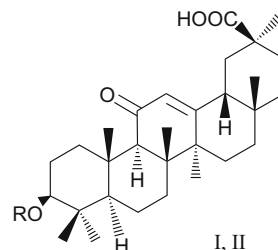
Предположение о возможности использования 11 $\beta$ -HSD1 в качестве потенциальной мишени для поиска средств воздействия на инсулинорезистентность и МС нашло подтверждение в экспериментах с трансгенными мышами [27 – 29]. Животные, у которых гиперэкспрессия указанного фермента в адипоцитах или печени (aP2-HSD1 или apoE-HSD1 трансгенные мыши соответственно) была генетически детерминирована, демонстрировали основные признаки МС. Однако животные с поломкой гена 11 $\beta$ -HSD1, неспособные превращать инертный 11-дегидрокортикостерон в активный кортикостерон *in vivo*, оказались устойчивы к развитию инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, вызванных стрессом или ожирением [28, 30].

Все известные на сегодняшний день ингибиторы 11 $\beta$ -HSD можно разделить на 3 группы: эндогенные вещества, экзогенные природные соединения и их производные, а также низкомолекулярные соединения, полученные синтетическим путем, среди которых представлены, главным образом, азотсодержащие гетероциклы.

Эндогенными субстратоподобными ингибиторами 11 $\beta$ -HSD1 и 2 типа выступают метаболиты прогестерона и андрогенов — 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -тетрагидро-11 $\beta$ -гидрокси-прогестерон и 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -тетрагидро-11 $\beta$ -гидрокси-тестостерон соответственно, а также хенодезоксихолевая кислота. Но все они обладают слабым эффектом и характеризуются низкой селективностью [31, 32].

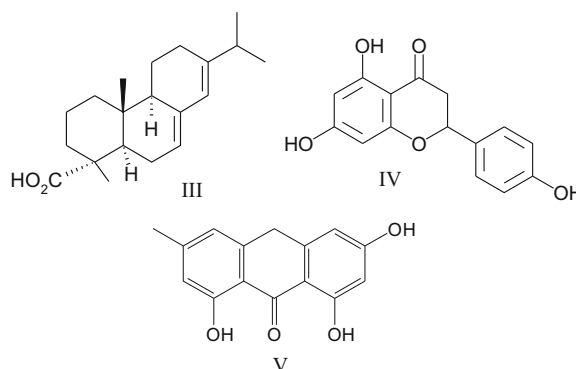
Первым и наиболее изученным экзогенным неселективным ингибитором 11 $\beta$ -HSD растительного происхождения является тритерпеноид (сапогенин) — глицирретовая кислота (I). Ее дигликуронид — глицирризиновая кислота — содержится в корнях солодки голой *Glycyrrhiza glabra* L. и уральской *G. uralensis* F. [33]. Гемисукцинат глицирретовой кислоты (карбенноксолон II), известный с середины 50-х гг. прошлого века как противоязвенное средство, демонстрирует в

эксперименте на тучных мышах эффективное снижение уровня инсулина и липидов в плазме [34]. У здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа применение II повышает чувствительность печени к инсулину. Однако препарат не получил клинического применения в качестве антидиабетического средства из-за способности наряду с ингибированием 11 $\beta$ -HSD1 снижать активность и 11 $\beta$ -HSD2. Это приводит к ренальному избытку минералокортикоидов и, как следствие, реабсорбции ионов Na<sup>+</sup>, к гипокалиемии и гипертензии [34]. Кроме того, II характеризуется низкой липофильностью, он плохо проникает в жировую ткань — место экспрессии 11 $\beta$ -HSD1 [35].

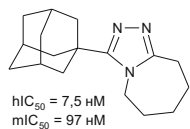


I: R=H  
II: R=C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH

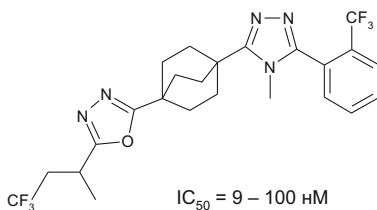
Ингибирующей активностью по отношению к 11 $\beta$ -HSD обладают и такие растительные метаболиты как абиетиновая кислота III — трициклический дитерпеноид, извлекаемый из живицы хвойных растений [36], флаванон нарингенин IV, содержащийся в кожуре цитрусовых [37], а также эмодин-антрон V из алоэ [38].



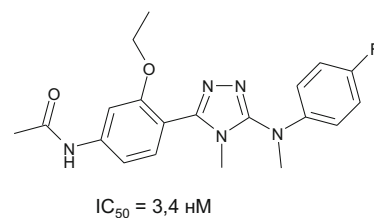
Со времени обнаружения антидиабетических свойств у I и II появилось большое количество сообщений, посвященных изучению фармакодинамики нестероидных селективных ингибиторов 11 $\beta$ -HSD1. Сегодня соединения с такой активностью входят в исследовательские программы 25 крупнейших мировых фармацевтических компаний [35]. Прогресс в этой области фармакологии связан как с развитием методов виртуального скрининга с использованием 3D-моделей биологических мишеней, полученных на основании данных рентгеноструктурных исследований комплексов рассматриваемого фермента с различными лигандами [39 – 41], так и с распространением технологий быстрой экспериментальной оценки активности *in vitro* — высокопроизводительным скринингом “high-throughput screening (HTS)” [35, 42 – 44]. Среди



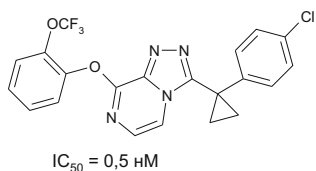
VI



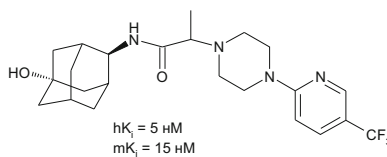
VII



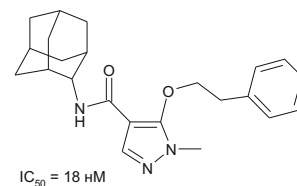
VIII



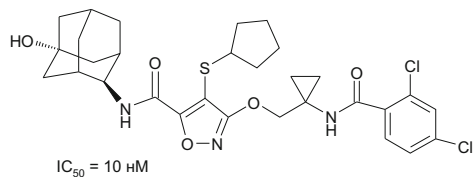
IX



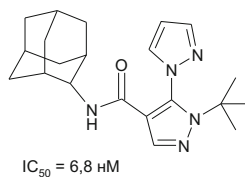
X



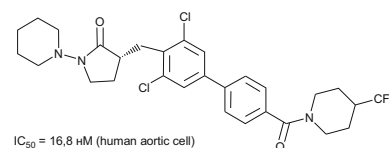
XI



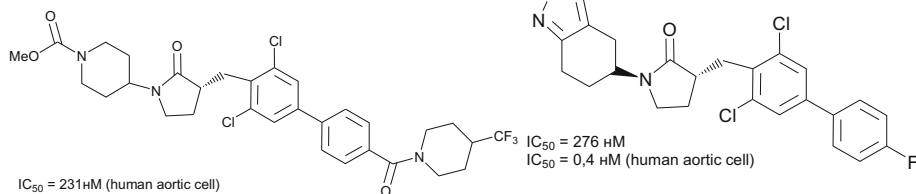
XII



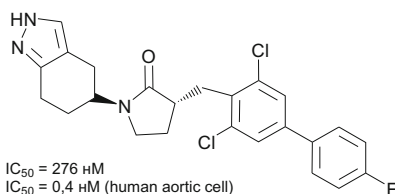
XIII



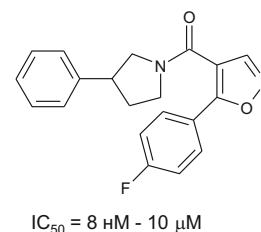
XIV



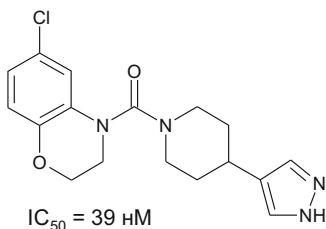
XV



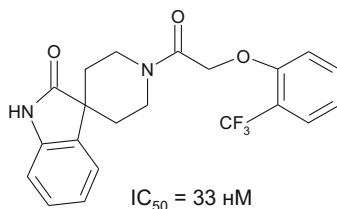
XVI



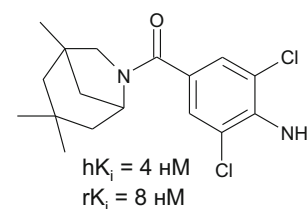
XVII



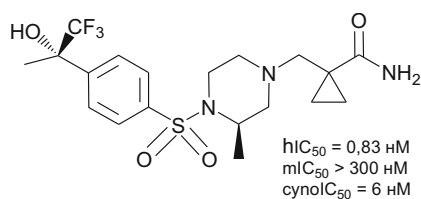
XVIII



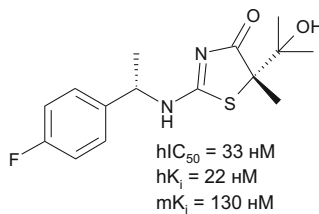
XIX



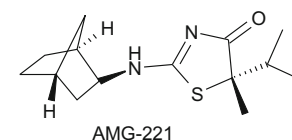
XX



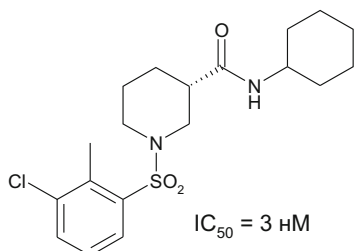
XXI



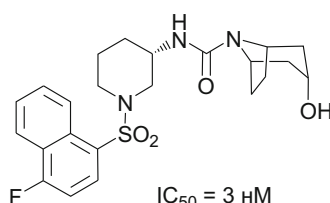
XXII



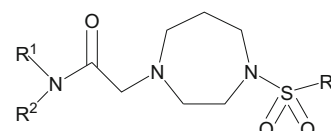
XXIII



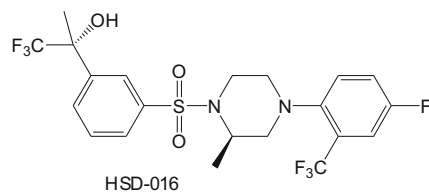
XXIV



XXV



XXVI



HSD-016

hIC<sub>50</sub>: 11 нМ  
 mIC<sub>50</sub>: 1 нМ  
 rIC<sub>50</sub>: 8 нМ

## XXVII

\* Индексы h, m, r и synol обозначают данные, полученные в экспериментах с 11β-HSD1 человека, мышей, крыс и приматов соответственно.

веществ-“хитов”, выявленных *in vitro* путем тотального скрининга с использованием человеческой 11β-HSD1, представлены следующие структурные типы.

Приведенный набор соединений не исчерпывает всего структурного многообразия веществ, выступающих в качестве ингибиторов 11β-HSD1. Наибольший интерес представляют те соединения, которые проявляют активность в наномолярном диапазоне концентраций. Первыми низкомолекулярными нестероидными ингибиторами 11β-HSD1 оказались производные триазола VI – IX [42 – 47]. Соединение VI, в свою очередь, послужило прототипом для серии адамантиламидов X – XIII, содержащих в боковой цепи пиразольные, оксазольные, пиперазиновые циклы [48 – 50]. Бутиролактамы XIV – XVI продемонстрировали ингибирующий эффект *in vitro* и *in vivo* при пероральном введении экспериментальным животным [51 – 53]. В дополнение к адамантиламидам и бутиролактамам обсуждаемая активность обнаружена у пирролидин- и пиперидинамидов XVII – XIX [54, 55]. Азабициклоамид XX и родственные структуры, имеющие в составе сульфамидный фрагмент, обладают высокой аффинностью к 11β-HSD1 и человека, и крыс [42]. Метилпиперазинсульфонамид XXI и тиазолон XXII, XXIII были успешно протестированы на моделях инсулинорезистентности *in vivo* [35, 42, 43]. Среди ингибиторов 11β-HSD1 также представлены пиперидинкарбоксамиды XXIV и мочевины XXV [42]. В последние несколько лет появились публикации, посвященные диазепанацетидам XXVI — новому классу селективных ингибиторов, обладающих высоким сродством к 11β-HSD1 человека. Заместители R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> в их составе — это алкильные, циклоалкильные группы, или атом азота, с которым они связаны, может входить в состав гетероцикла; R<sup>3</sup> также может содержать алкильные или циклоалкильные фрагменты или арильные и/или гетарильные радикалы [56, 57]. Сульфонилпиперазин XXVII (HSD-016) в эксперименте проявил себя как мощный и селективный ингибитор, который целесообразно испытать в клинике [58].

Как отмечено выше, многие из перечисленных соединений продемонстрировали достаточно высокий уровень активности и селективности *in vivo* на генетически детерминированных и фармакологически инду-

цированных моделях MC и CD 2 типа у грызунов и приматов [35, 42, 43]. Однако перспективы превращения их в кандидаты в лекарственные средства, способные успешно пройти все стадии клинических испытаний, неоднозначны, что обусловлено особенностями 11β-HSD1 как мишени. Существуют различия в аминокислотной последовательности рассматриваемого фермента у человека и экспериментальных животных. Гомологическое подобие между 11β-HSD1 человека и мышей составляет 79 % [39, 40], при этом имеются некоторые отличия в местах связывания с субстратом, что было установлено в результате рентгеноструктурных исследований комплексов соответствующих ферментов с лигандами [40]. В этой связи возникает проблема выбора адекватных экспериментальных моделей и методик оценки активности 11β-HSD1 для последующего сопоставления результатов, полученных *in vitro* и *in vivo*. Вторая особенность данной мишени состоит в том, что субстраты этого фермента — высоко липофильные стероидные соединения, поэтому ингибиторы также должны обладать достаточной липофильностью для проникновения к активному сайту фермента. Однако с ростом гидрофобности молекул снижается их метаболическая стабильность, возрастает скорость элиминирования из организма, что в свою очередь, уменьшает вероятность достижения места связывания. 11β-HSD1 экспрессирует не только в адипоцитах, следовательно, необходимо принимать во внимание степень, с которой происходит ингибирование в разных тканях. Таким образом, при отборе лидирующих структур должен соблюдаться баланс между показателями специфической активности *in vitro* и *in vivo*, фармакокинетическими параметрами, селективностью связывания с мишенью и безвредностью.

Набор структурных типов, представленный среди выявленных ингибиторов 11β-HSD1, с одной стороны, свидетельствует о достаточно высокой конформационной гибкости активного сайта фермента, способного аккомодировать к различным заместителям, а с другой — о широком представительстве липофильных фрагментов в составе наиболее активных соединений. Большинство ингибиторов содержат в качестве центральной амидную, сульфамидную, лактамную группы или гетероцикл, способные образовывать водородные связи, а их гидрофобное окружение обеспечивает взаимо-

действие с местом связывания фермента со стероидным субстратом. Преобладание среди заместителей адамантильных и аналогичных им каркасных или конденсированных циклоалкильных систем позволяет предположить, что именно они занимают место стероидной молекулы в соответствующем углублении, образованном при упаковке полипептидной цепи фермента. Это предположение было подтверждено результатами рентгеноструктурного исследования [42, 59]. Однако именно адамантильные производные характеризуются низкой метаболической стабильностью.

Первым кандидатом в лекарственные средства, достигшим стадии клинических испытаний, стал упомянутый выше карбенексолон II. Он повышал чувствительность к инсулину и улучшал липидный профиль у пациентов с СД 2, но дальнейшие исследования были прекращены из-за его низкой селективности [42 – 44]. Первая фаза клинических испытаний тиазолана XXIII (AMG-221) подтвердила его хорошую переносимость и ингибирующую активность в отношении 11 $\beta$ -HSD1 у пациентов с ожирением. Вторая фаза исследований AMG-221 стартовала в 2007 г., однако 2 года спустя разработчики по-прежнему позиционировали его как вещество, находящееся на первой фазе клинических испытаний [42]. Наиболее обнадеживающие результаты были получены при изучении в клинике кандидата в лекарственные средства INCB-13739 (структура не раскрыта). Наряду с хорошей переносимостью это соединение улучшало липидный профиль, снижало уровень гликемии, повышало чувствительность печени и периферических тканей к инсулину. Сообщалось о трехмесячном сравнительном исследовании INCB-13739 с метформином и глитазонами [42, 60]. Более продолжительные испытания этого потенциального антидиабетического средства, вероятно, в определенной мере позволят получить ответ на вопрос о перспективности использования ингибиторов 11 $\beta$ -HSD1 как новой группы фармацевтических агентов.

Преимущества рассматриваемых кандидатов в лекарственные средства перед уже существующими препаратами состоят в одновременном воздействии на ожирение и метаболические нарушения, ассоциированные с СД 2. Их применение, в отличие от сульфонилмочевин, не сопряжено с гипогликемией и увеличением массы тела [61]. Недостатками тиазолидиндионов наряду с приростом массы, который может достигать 2 – 3 кг при снижении уровня гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> на 1 %, являются кардиоваскулярные нарушения и отеки [62]. Несомненное преимущество по сравнению с метформином — отсутствие риска развития лактоацидоза. Вероятно, конкуренцию ингибиторам 11 $\beta$ -HSD1 могли бы составить только ингибиторы дипептидилпептидазы-IV, которые нейтральны в отношении изменений массы тела, однако их широкое клиническое применение пока остается под вопросом [61]. Большинство исследователей предполагает, что ингибиторы 11 $\beta$ -HSD1

целесообразно использовать в будущем в комбинированной терапии СД 2. В дополнение к воздействию на МС вещества с такой активностью перспективны и как средства, улучшающие когнитивные функции [42, 63].

Подводя итог рассмотрению этого направления в разработке антидиабетических средств, следует отметить, что уже имеющееся разнообразие структурных типов и неослабевающий интерес к поиску новых соединений-ингибиторов 11 $\beta$ -HSD1 позволяет надеяться на большой успех в отборе потенциальных средств воздействия на МС, чем в случае производных тиазолидиндионов, предназначенных для коррекции одного из компонентов этого синдрома — инсулинорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. W. Artl and P. M. Stewart, *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **34**, 293 – 313 (2005).
2. L. Jacobson, *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **34**, 271 – 292 (2005).
3. Т. П. Безверхая, Н. Д. Тронько, *Эндокринологія*, **13**(1), 117 – 135 (2008).
4. A. G. Atanasov and A. Odermatt, *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders — Drug Targets*, **7**, 125 – 140 (2007).
5. P. M. Stewart, *Clin. Med.*, **5**, 142 – 146 (2005).
6. J. Newell-Price, X. Bertagna, and A. B. Grossman, *Lancet*, **367**, 1605 – 1617 (2006).
7. J. W. Tomlinson and P. M. Stewart, *J. Endocrinol. Invest.*, **27**, 171 – 174 (2004).
8. D. Amelung, H. J. Huebner, and L. Roka, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **13**, 1125 (1953).
9. J. R. Seckl and B. R. Walker, *Endocrinology*, **142**(4), 1371 – 1376 (2001).
10. P. M. Stewart and Z. S. Krozowski, *Vitam. Horm.*, **57**, 249 – 324 (1999).
11. P. Arnold, S. Tam, and L. Yan, et al., *Mol. Cel. Endocrinol.*, **201**, 177 – 187 (2003).
12. P. M. Jamieson, B. R. Walker, K. E. Chapman, et al., *J. Endocrinol.*, **165**, 685 – 692 (2000).
13. I. J. Bujalska, E. A. Walker, M. Hewison, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 1205 – 1210 (2002).
14. A. G. Atanasov, L. G. Nashev, R. A. Schweitzer, et al., *FEBS Lett.*, **571**, 129 – 133 (2004).
15. P. M. Stewart, Z. S. Krozowski, A. Gupta, et al., *Lancet*, **347**, 88 – 91 (1996).
16. M. Wamil and J. R. Seckl, *Drug Discovery Today*, **12**(13/14), 504 – 520 (2007).
17. K. Kannisto, K. H. Pietilainen, E. Ehrenborg, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 4414 – 4421 (2004).
18. P. M. Stewart, A. Boulton, S. Kumar, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 1022 – 1027 (1999).
19. S. K. Paulsen, S. B. Pedersen, S. Fisker, et al., *Obesity*, **15**(8), 1954 – 1960 (2007).
20. J. Berger, M. Tanen, A. Elbrecht, et al., *J. Biol. Chem.*, **276**, 12629 – 12636 (2001).
21. M. Laplante, H. Sell, K. L. MacNaul, et al., *Diabetes*, **52**, 291 – 299 (2003).
22. L. Duplomb, Y. Lee, M. Y. Wang, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **313**, 594 – 599 (2004).
23. G. G. Lavery, E. A. Walker, A. Tigancu, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **93**, 3827 – 3832 (2008).
24. M. S. Cooper and P. M. Stewart, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **94**, 4645 – 4654 (2009).
25. J. W. Chu, D. F. Matthias, J. Belanoff, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 3568 – 3573 (2001).

26. C. Fotsch and M. Wang, *J. Med. Chem.*, **51**, 4851 – 4857 (2008).
27. H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, et al., *Science*, **294**, 2166 – 2170 (2001).
28. N. M. Morton, J. Paterson, H. Masuzaki, et al., *Diabetes*, **53**, 913 – 938 (2004).
29. J. Xiang, Z.-K. Wan, H.-Q. Li, et al., *J. Med. Chem.*, **51**, 4068 – 4071 (2008).
30. H. Masuzaki, H. Yamamoto, C. J. Kenyon, et al., *J. Clin. Invest.*, **112**, 83 – 90 (2003).
31. S. A. Latif, M. F. Sheff, C. E. Ribeiro, et al., *Steroids*, **62**, 230 – 237 (1997).
32. S. Arampatzis, B. Kadereit, D. Schuster, et al., *J. Mol. Endocrinol.*, **35**, 89 – 101 (2005).
33. Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Н. Г. Сердюк, *Хим.-фарм. журн.*, **32**(8), 5 – 14 (1998).
34. A. M. Nuotio-Antar, D. L. Hachey, and A. H. Hasty, *Am. J. Physiol.: Endocrinol. Metab.*, **293**, E1517 – E1528 (2007).
35. K. A. Hughes, S. P. Webster and B. R. Walker, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **17**(4), 481 – 496 (2008).
36. N. Takahashi, T. Kawada, T. Goto, et al., *FEBS Lett.*, **550**, 190 – 194 (2003).
37. Y. S. Lee, B. J. Lorenzo, T. Koufif, et al., *Clin Pharmacol. Ther.*, **59**, 62 – 71 (1996).
38. Y. Feng, S. Huang, W. Dou, et al., *British J. Pharmacol.*, **161**, 113 – 126 (2010).
39. D. J. Hosfield, Y. Wu, R. J. Skene, et al., *J. Biol. Chem.*, **280**(6), 4639 – 4648 (2005).
40. J. Zhang, T. D. Osslund, M. H. Plant, et al., *Biochemistry*, **44**, 6948 – 6957 (2005).
41. M. P. Thomas and B. V. L. Potter, *Future Med. Chem.*, **3**, 367 – 390 (2011).
42. S. P. Webster and T. D. Pallin, *Expert Opin. Ther. Patents*, **17**(12), 1407 – 1422 (2007).
43. C. D. Boyle and T. J. Kowalski, *Expert Opin. Ther. Patents*, **19**(6), 801 – 825 (2009).
44. C. Hale and M. Wang, *Mini-Reviews in Med. Chem.*, **8**(7), 702 – 710 (2008).
45. WO 2007038452; *Chem. Abstr.*, **146**, 401979 (2007).
46. WO 2007047625; *Chem. Abstr.*, **146**, 462263 (2007).
47. WO 2007087150; *Chem. Abstr.*, **147**, 235179 (2007).
48. WO 2008142986; *Chem. Abstr.*, **150**, 56140 (2009).
49. WO 2007114124; *Chem. Abstr.*, **147**, 553341 (2007).
50. WO 2007107470; *Chem. Abstr.*, **147**, 406807 (2007).
51. WO 2007127765; *Chem. Abstr.*, **147**, 522104 (2007).
52. WO 2007127901; *Chem. Abstr.*, **147**, 522101 (2007).
53. WO 2007124254; *Chem. Abstr.*, **147**, 502351 (2007).
54. WO 2008069313; *Chem. Abstr.*, **149**, 53981 (2008).
55. WO 2008142859; *Chem. Abstr.*, **150**, 5613 (2009).
56. WO 2008052638; *Chem. Abstr.*, **148**, 538311 (2008).
57. A. Odermatt, *Expert Opin. Ther. Patents*, **19**(10), 1477 – 1483 (2009).
58. Z.-K. Wan., E. Chenail, and H.-Q. Li, *J. Org. Chem.*, **76**, 7048 – 7055 (2011).
59. B. Sorensen, M. Winn and J. Rohde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 527 – 532 (2007).
60. J. Rosenstock, S. Banarer, V. A. Fonseca, et al., *Diabetes Care*, **33**, 1516 – 1522 (2010).
61. M. Ashiya and R. E. T. Smith, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **6**, 777 – 778 (2007).
62. H. Yki-Jarvinen, *N. Engl. J. Med.*, **351**, 1106 – 1118 (2004).
63. E. G. Mohler, K. E. Browman, V. A. Roderwald, et al., *J. Neuroscience*, **31**, 5406 – 5413 (2011).

Поступила 10.10.11

## 11 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1: TARGET FOR ORAL ANTIDIABETIC DRUGS DESIGN

V. V. Lipson<sup>1,3</sup>, M. G. Shirobokova<sup>2</sup>, and O. N. Petrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 61002 Kharkiv, Ukraine;

<sup>2</sup> Institute for Single Crystals, National Academy of Sciences of Ukraine, 61001 Kharkiv, Ukraine;

<sup>3</sup> Karazin Kharkiv National University, 61002 Kharkiv, Ukraine

11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) is an enzyme involved in glucocorticoid regulation through catalysis of the conversion of inactive cortisone into its active form (cortisol). Chronically elevated local glucocorticoid level as a result of increased 11 $\beta$ -HSD1 activity is associated with metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular complications. Inhibition of 11 $\beta$ -HSD1 has been proposed as a strategy to suppress glucocorticoid action in tissue-specific manner. In this article, we review a large variety of 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors from various series of nitrogen-containing heterocycles, which are now under different stages of investigation as potential pharmacological agents for the treatment of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and obesity.

**Key words:** 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase; cortisol; metabolic syndrome; obesity; drug development