

© Коллектив авторов, 2017

Л. Е. Капранов, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин

ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ТИПЫ ИНГИБИТОРОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Самарский государственный технический университет, Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244; e-mail: orgphosphorus@yandex.ru

В обзоре рассмотрены основные структурные типы ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ММП) — производные гидроксамовой кислоты, сульфонамиды, бисфосфонаты, соединения, сочетающие фосфорильную и гидроксаматную группы, функционализированные производные фосфоновых и фосфиновых кислот. Обсуждается селективность их ингибирующего действия в отношении отдельных типов ММП и перспективы практического использования в терапии раковых заболеваний.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы; ингибиторы; антиметастатическая активность; карбамоилфосфонаты; сульфоны; гидроксамовые кислоты.

Образование и прогрессирование метастазов является сложным многоэтапным процессом с участием динамических взаимодействий между раковыми клетками и их средой. В первичной опухоли эти взаимодействия начинаются с появления новых кровеносных сосудов и завершаются образованием сосудистых сетей, способствующих как опухолевому росту, так и распространению раковых клеток (ангиогенез). Поэтому в настоящее время подавление процессов ангиогенеза является важной терапевтической стратегией в терапии раковых заболеваний [1].

Ангиогенезу способствуют непрерывные протеолитические изменения ткани внеклеточного матрикса. Важнейшую роль в этих процессах играют матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство цинк- и кальций-связываемых эндопептидов, участвующих в деградации и восстановлении компонентов внеклеточного матрикса, движении клеток, а также восстановлении тканей [2, 3].

ММП найдены в организмах от беспозвоночных до позвоночных и в растениях [4]. Они играют решающую роль в восстановлении компонентов внеклеточного матрикса, эмбриональном развитии, ангиогенезе, заживлении ран и др.

Субстратами ММП являются не только компоненты внеклеточного матрикса, но и рецепторные субстраты, такие как цитокины, хемокины, факторы роста и адгезии молекулы [5].

Из-за разнообразия субстратов ММП имеет несколько функций. Предполагают, что ММП участвуют в преобразовании и регулировании внеклеточного матрикса и высвобождении ферментов, поэтому они играют важную роль в эмбриогенезе, врожденной иммунной защите и апоптозе [6].

ММП синтезируются как неактивные соединения (проММП) и либо выделяются во внеклеточное пространство, либо прикрепляются к клеточной мембране. Для активации требуется удаление определенного

участка пропептида протеолизом [7]. Протеолиз часто приводится в качестве важного фактора инициации и развития рака [8].

ММП в своей структуре содержат проучасток, каталитический участок, шарнирную область и гемопексин-подобный участок. Аминокислоты в продомене несут ответственность за поддержание про-ММП в неактивной форме. Цинк-связывающий участок входит в каталитический домен, который связан с С-концевым участком гемопексина по шарнирной области. Аминокислоты в области гемопексина определяют специфичность фермента по отношению к субстрату и взаимодействие ММП с эндогенными ингибиторами [6].

Участок пропептида располагается на N-концевой части ММП и содержит консервативный цистеиновый участок (PRCGV/NPD), который и поддерживает молекулу ММП в неактивной форме. Цистеин взаимодействует с ионом цинка в каталитическом домене, чтобы исключить катализ. Прекращение данного взаимодействия происходит при расщеплении ММП протеазой, при этом происходит активация ММП.

Каталитический участок ММП характеризуется наличием консервативного цинк-связывающего участка, содержащего 3 остатка гистидина [9].

На основе специфичности, характерной последовательности и организации участков ММП можно разделить на 6 групп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембранного типа и тип других ММП [10].

ММП-2 и ММП-9 относятся к группе желатиназ и дополнительно содержат серию из 3 остатков фибронектина в каталитическом участке. ММП-2 расщепляет коллаген IV типа, разрушенный коллаген и некоторые неколлагенные компоненты внеклеточного матрикса. ММП-9 расщепляет N-концевые пептиды коллагена I типа (это происходит в клетках макрофагов, в том числе лейкоцитов и моноцитов). Таким образом, ММП-9 проявляет иммунную функцию [6].

Ряд ММП избыточно вырабатывается в различных раковых опухолях, в том числе ММП-2 и ММП-9, которые обычно выделяются стромальными клетками (например, фибропластами) в виде проферментов. Повышенная выработка этих ферментов обнаружена при раке молочной железы [11], толстой кишки [12], предстательной железы [13] и желудка [14]. Избыточная выработка ММП-2 тесно связана с прогрессированием меланомы, в то время как в здоровых тканях содержание ММП-2 незначительно [15].

В настоящее время показано, что желатиназы играют важнейшую роль в развитии онкологических заболеваний [16]. Например, увеличение содержания ММП-2 приводит к снижению выживаемости при раке простаты [7].

Естественными ингибиторами ММП являются тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). У людей обнаружено 4 тканевых ингибитора ММП, пронумерованных в зависимости от порядка их открытия (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4). ТИМП млекопитающих содержит 1 крупный N-концевой участок и 1 малый C-концевой. Каждый участок (домен) содержит 6 цистеинов и стабилизируется 3 дисульфидными связями. N-концевые участки, взаимодействуя друг с другом и сворачиваясь, формируют полностью активные ингибиторы ММП. Тот факт, что тканевые ингибиторы ММП нематод и бактерий не имеют C-концевых участков говорит о том, что ТИМП эволюционировали от предшествующей формы с одним участком. C-участки обеспечивают взаимодействие с гемопексин-подобным участком про-ММП (неактивированная форма ММП) [17]. Нарушение баланса между образованием ММП и ТИМП приводит к деградации внеклеточного матрикса и способствует развитию раковых, сердечно-сосудистых, неврологических и почечных заболеваний, а также язв тканей [18].

Ангиогенез включает миграцию клеток и кровеносных сосудов, для чего необходим протеолиз, который подавляется тканевыми ингибиторами ММП, поэтому ТИМП обладают антиангиогенными свойствами [17].

Работы по созданию синтетических ингибиторов ММП были начаты в 1980 г. При этом процессы разрушения компонентов внеклеточного матрикса использовались в качестве модели для построения структуры предполагаемого ингибитора [8].

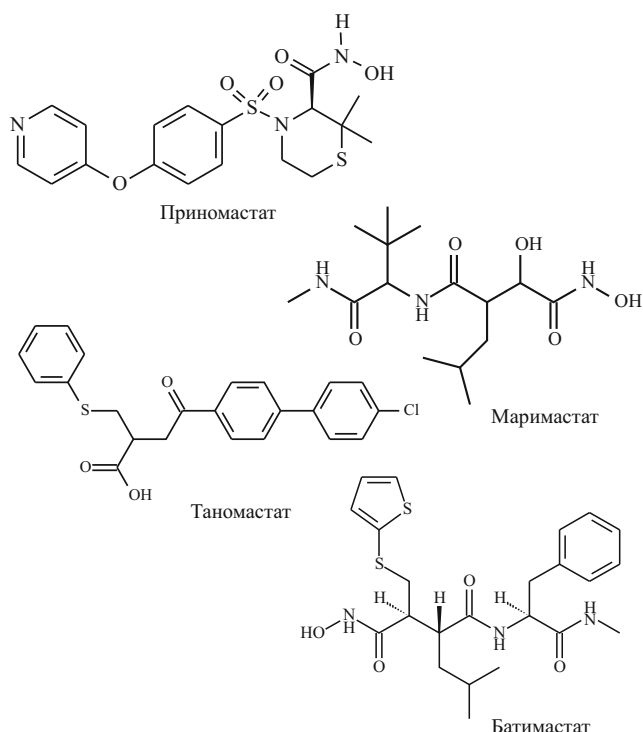
Первое поколение ингибиторов ММП представляло собой низкомолекулярные вещества, имитирующие природные белковые субстраты ММП, которые имели остаток гидроксамовой кислоты и связывали каталитический ион цинка, дезактивируя ММП. Это были мощные ингибиторы ММП (IC_{50} порядка нМ) широкого спектра действия, которые не обладали селективностью по отношению к определенным типам ММП [19, 20]. Примером такого ингибитора является батимастат.

Однако существенным недостатком первого поколения ингибиторов ММП являлась низкая биодоступность при пероральном приеме [20].

Некоторые из современных ингибиторов ММП также содержат остаток гидроксамовой кислоты, который

участвует в комплексообразовании с ионом цинка. Образующиеся комплексы с ионом цинка являются весьма устойчивыми. Однако использование в составе ингибиторов ММП функциональных групп, образующих менее прочные комплексы, чем гидроксамовые кислоты, может быть выгодно с точки зрения более специфического ингибирования [8].

Второе и третье поколение ингибиторов ММП отличалось более высокой селективностью в отношении отдельных типов ММП. Для их структуры характерно сочетание в молекуле различных функциональных групп, в частности, фрагментов гидроксамовой кислоты и сульфонильной группы (приномастат [21]), карбоксильной, карбонильной и сульфидной групп (таномастат [22]).



Одним из недостатков ингибиторов ранних поколений, ограничивавших их клиническое применение, являлось возникновение скелетно-мышечного синдрома в качестве побочного эффекта, характеризующегося болью и воспалением [23, 24]. Считалось, что причиной возникновения скелетно-мышечного синдрома является низкая селективность используемого ингибитора [19].

Несмотря на обширные данные доклинических испытаний, подтверждающие перспективность использования ингибиторов ММП в качестве антиметастатических препаратов, результаты клинических испытаний ряда ингибиторов ММП показали достаточно низкую эффективность в терапии онкологических заболеваний.

Есть несколько объяснений этих неудач.

Во-первых, в ряде случаев использовались ингибиторы в неадекватных (заниженных) дозах вследствие их токсичности.

Во-вторых, некоторые из используемых ингибиторов ММП были метаболически нестабильны, имели малую эффективность при пероральном приеме.

В-третьих, неправильно понимались функции ММП и их ингибиторов, которые представлялись исключительно в качестве противораковых препаратов. Оказалось, что ММП по-разному реагируют на различные субстраты, участвуют в ангиогенезе и иммунном ответе. Высокий уровень сохранения генов ММП у млекопитающих показывает, что они значимы для нормального функционирования организма. Следовательно, не все виды биологической активности ММП вредны [23].

В-четвертых, на доклинических моделях ингибиторы ММП показывали эффективность на ранних стадиях заболевания, в то время как ингибиторы применялись на поздней стадии развития опухоли.

В качестве иллюстрации разностороннего действия ММП на организм приведем следующие данные, например, касательно ММП-2 [25]: ММП-2 участвует в процессах острого воспаления, ангиогенеза, артрита, астмы, заживления ран и некоторых других. При ингибировании ММП-2 возникают как положительные эффекты (происходит ингибирование ангиогенеза и метастаза, стимулирование спинного мозга, устранение аллергического воспаления), так и отрицательные (снижение общей защиты организма, увеличивающее риск инфекций).

На современном этапе исследований по созданию ингибиторов ММП ключевой задачей является не увеличение их ингибирующей активности в тысячи раз, а снижение вклада побочных эффектов, таких как опорно-двигательный синдром [19].

Классификация некоторых современных ингибиторов матриксных металлопротеиназ может быть представлена следующими классами соединений [26].

1. Природные.

Эндогенные тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП),

длинноцепочечные кислоты жирного ряда (например, олеиновая).

2. Синтетические.

1) Цинк-связывающие.

Сульфонамиды (как сами, так и в сочетании с другими классами соединений),

барбитураты (триоксопиримидины),

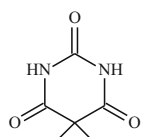
производные фосфоновых и фосфиновых кислот (включая карбамоилфосфонаты).

2) Цинк-несвязывающие.

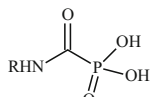
Пиримидиндикарбоксамиды,

циклические пептиды.

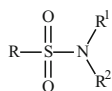
Ниже представлены основные структурные типы ингибиторов матриксных металлопротеиназ.



Барбитураты



Карбамоилфосфонаты



Сульфонамиды

Протеолитическое действие ММП подразумевает координацию каталитического Zn^{2+} с молекулой воды. Это взаимодействие уменьшает pK_a растворителя и облегчает его депротонирование, что способствует образованию нуклеофила. Атакует карбонильная пептидная связь, которую также координирует ион цинка. Затем следует перенос протона к пептидному атому азота, способствуя присоединению остатка глутамата, что приводит к разрыву пептидной связи.

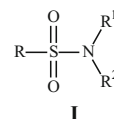
На основании этого можно обозначить требования к потенциальным ингибиторам:

1. способность ингибитора образовывать водородные связи и связываться с белком;

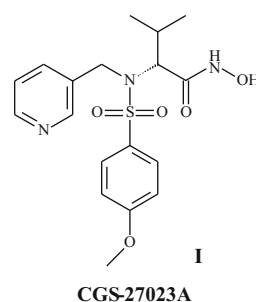
2. возможность дезактивации каталитического иона цинка путем комплексообразования [27].

Рассмотрим основные особенности и характеристики ингибиторов ММП, ММП-2 и ММП-9 в частности.

1. Сульфонамиды — группа ингибиторов ММП, структура которых может быть представлена общей формулой (I)



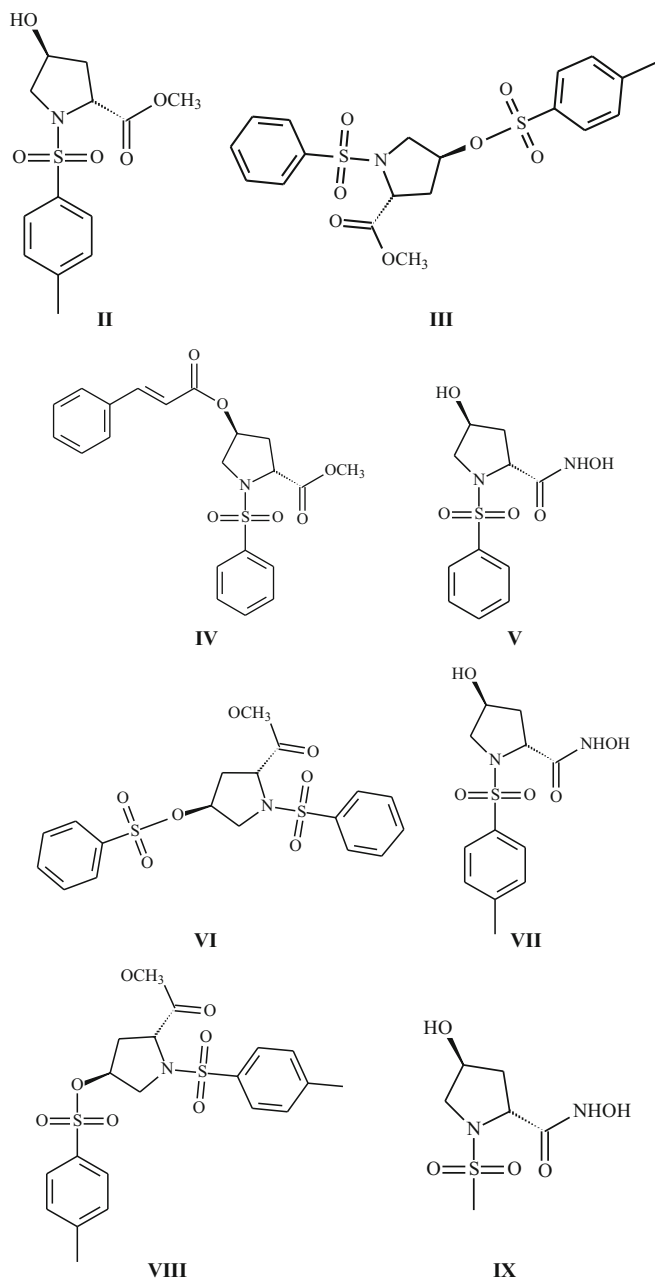
Некоторые представители этой группы ингибиторов уже проходят клинические испытания (CGS-27023A, I) [28].



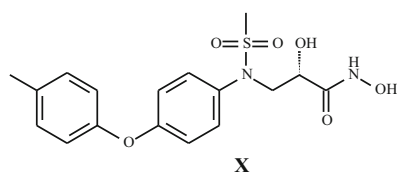
CGS-27023A

В работе [28] был исследован ряд аналогов CGS-27023A. Модификация структуры этого соединения проводилась путем варьирования заместителя в сульфониловой группе. В частности, показано, что введение *n*-феноксифенильного заместителя увеличивает селективность ингибирующего действия производного в отношении ММП-9. Введение гетероарильного заместителя, напротив, приводит к потере активности за счет снижения липофильности соответствующего производного [28].

Дальнейшее увеличение селективности в отношении ММП-2 и ММП-9 достигнуто при использовании сульфонилипирролидинов (II – IX), сочетающих в себе сульфонамидную группу и, в некоторых случаях, гидроксаматную. Эти соединения обладают микро- и нанозначениями индекса селективности (для ММП-2). Ниже представлены некоторые из этих структур [29].

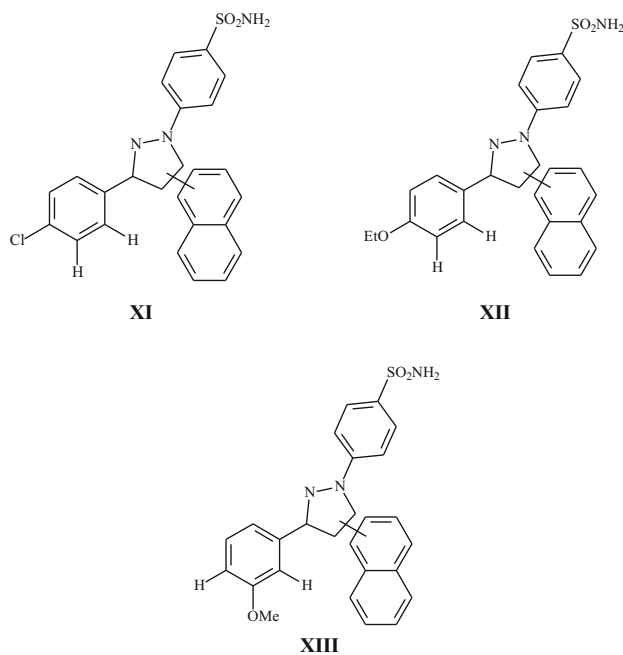


Следующим шагом на пути повышения селективности ингибиторов ММП-2 и ММП-9 модификацией структуры сульфонамидов являлось использование соединений, сочетающих сульфонамидную и гидроксамовую функциональные группы и не содержащих пептидной связи. N-Арилсульфонилпроизводные α -аминогидроксамовой кислоты (X) взаимодействуют с активным сайтом фермента посредством связывания гидроксамовой группы с каталитическим цинком; одновременно один из атомов кислорода суфонильной группы участвует в 2 водородных связях с азотом [28].



Высокий индекс селективности в отношении ММП-2 и ММП-9 показали также арилсульфонамиды (XI – XIII), содержащие 4,5-дигидропиразольный

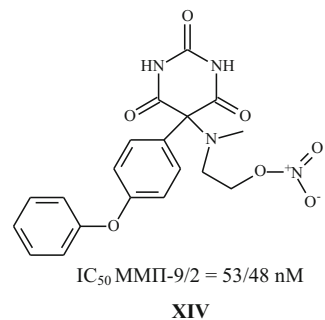
фрагмент, непосредственно связанный с арильной группой [30].



2. Пиримидин-2,4,6-трионы (барбитураты) проявляют высокую ингибирующую активность в отношении различных типов ММП, в частности, желатиназ (ММП-2 и ММП-9) [31 – 33]. Установлено, что 5,5-дизамещенные пиримидин-2,4,6-трионы обладают выраженной противоопухолевой и антиангиогенной эффективностью и проявляют специфичность по отношению к тканевым опухолям [33].

Формулой (XIV) представлен тип барбитурата, ингибирующего матриксные металлопротеиназы (ММП). Енольная форма фрагмента барбитуровой кислоты связывает ион цинка, а гидрофобные заместители занимают свое положение в так называемых карманах по одну сторону от разрываемой связи фермента.

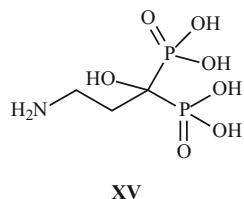
5,5-Дизамещенные производные барбитуровой кислоты являются на сегодняшний день одними из наиболее перспективных для клинического использования ингибиторами ММП с точки зрения соотношения риск — польза [34].



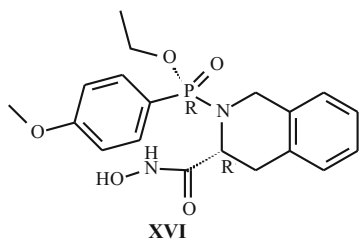
3. С учетом высокой способности фосфорильной группы к связыванию с ионом цинка и больших возможностей для образования водородных связей полифункциональные фосфорорганические соединения являются наиболее очевидным и естественным вариантом потенциальных ингибиторов ММП. Действительно, целый ряд соединений этой группы проявил

высокую ингибирующую активность в отношении ММП в сочетании с высокой селективностью в отношении отдельных типов этих ферментов.

Исторически одними из первых ингибиторов ММП, относящихся к этой группе, были геминальные бис-фосфонаты (XV) — синтетические аналоги природного соединения, дифосфорной (пирофосфорной) кислоты. В отличие от дифосфорной кислоты, бис-фосфонаты характеризуются гидролитической стойкостью. Показано, что бисфосфонаты ингибируют ММП (в том числе -2 и -9) достаточно неизбирательно: индекс селективности (IC_{50}) для этих производных находится в пределах от 50 до 150 нМ [35].

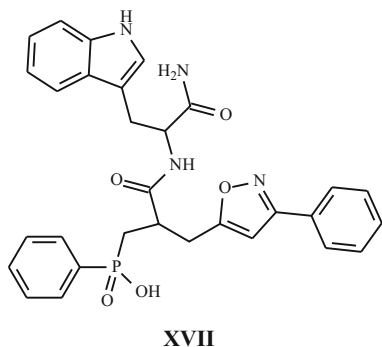


Значительно более перспективными оказались производные фосфиновых кислот, содержащие гидроксамовую группу. Так, этил(3-(гидроксикарбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-(4-метоксифенил)фосфинат (XVI) является сильнодействующим ингибитором ММП. Важно отметить, что наномолярную (высокую) селективность в отношении ММП-1, ММП-3, ММП-9 проявляет лишь (R,R)-изомер соединения (XVI). Остальные изомеры этого соединения ((R,S), (S,S), (S,R)) не проявляли активность, либо показали умеренную активность [36].



Фосфиновые кислоты

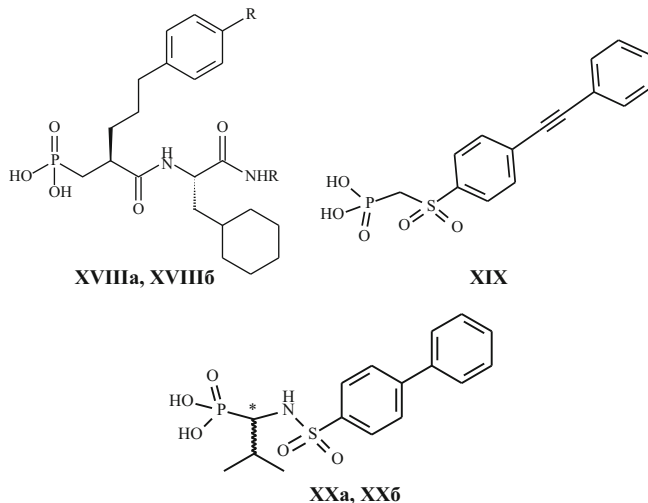
Фосфиновые кислоты (XVII) эволюционировали от фосфонамидов путем замещения P-N связи стабильной P-C-связью. Концептуальная разница между фосфонамидами и фосфинатами предполагает замену NH-группы CH_2 -группой и потерю водородной связи при взаимодействии с ингибитором, что может вызвать снижение ингибирующей способности.



Фосфоновые кислоты

Структуры (XVIIIa) (R=H) и (XVIIIб) (R=Me), которые имеют наномолярную селективность (высоко-селективны) в отношении ММП-2 и селективны по отношению к ММП-3 и ММП-1. Активность и селективность для соединения (XVIIIб) почти в 10 раз выше, чем для соединения (XVIIIa). Соединение (XIX) активно по отношению к ММП-2 ($IC_{50} = 60$ нМ) и селективно к ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-13 и ММП-14 [27].

Из-за благоприятных связывающих взаимодействий (R)-энантиомер (XXa) в 1000 раз более сильный, чем (S)-энантиомер (XXб) по отношению к ММП-8. Когда метоксигруппа была заменена на этокси-, получили значения IC_{50} в субнаномолярном диапазоне 0,37 – 1,1 нМ для ММП-2, -8, -9 и -13 [27].



Карбамоилфосфонаты

Карбамоилфосфонаты представлены как соединения, способные образовывать комплексы цинка в водном растворе и, таким образом, были протестированы в качестве потенциальных ингибиторов ММП. Константы устойчивости комплексов цинка с карбамоилфосфонатами гораздо ниже, чем с гидроксамовыми кислотами, но в естественных условиях они имеют более значительный потенциал, несмотря на их относительно высокие значения IC_{50} [37].

В отличие от производных гидроксамовой кислоты, карбамоилфосфонаты не вызывают побочного эффекта опорно-двигательного аппарата и относительно слабо образуют комплекс с активным сайтом ММП. Таким образом, они свободны от вышеупомянутой токсичности.

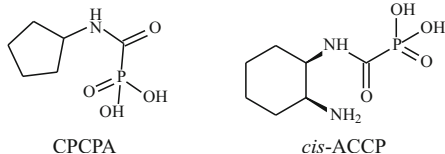
Карбамоилфосфонаты на порядки более сильные ингибиторы по сравнению с фосфоноформиадом. Это может быть результатом электронодонорного эффекта азота неподеленной пары в R-NH-C=O фрагменте. Поляризационное действие карбонильной группы C=O распространяет эффект на фосфор и укрепляет его взаимодействие с электрофилами на ферменте. Степень этерификации фосфорильной группы имеет важное значение для ингибирования ММП. Только свободная двухосновная фосфонозная кислота показала ингибирование ММП [38].

Обнаружено, что введение аминогрупп в алкилкарбамоилфосфонаты повышает связывание цинка и ингибирование ММП. Поэтому, чтобы объединить 2 структурные особенности — алициклическое кольцо и аминогруппу — в 1 молекуле, были синтезированы аминоклоалкилкарбамоилфосфонаты и изучены их биологические характеристики [37].

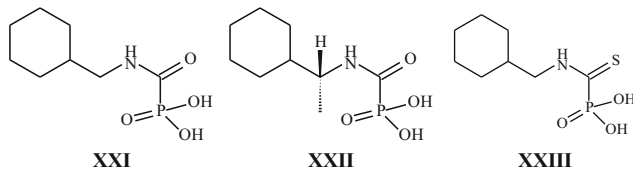
Результаты исследования показывают, что СРСРА (циклопентилкарбамоилфосфоновая кислота) значительно ингибирует клеточную инвазию по отношению к ММП-2.

цис-АССР (аминоклогексилкарбамоилфосфоновая кислота) характеризуется ограниченной проницаемостью через биологические мембраны, обеспечивает медленную и устойчивую к абсорбции циркуляцию. Это позволяет поддерживать эффективную концентрацию во внеклеточных жидкостях, где она оказывает свое противометастатическое действие [37].

Однако $IC_{50} = 4 \text{ mM}$ и малая продолжительность (до 20 мин) ингибирования ММП-2 являются существенным недостатком *цис*-АССР [27]. Константа селективности ММП-2 *цис*-АССР значительно меньше *транс*-АССР (4 mM против более 100 mM), что говорит о её большем антиметастатическом эффекте.



Структуры (XXI – XXIII), содержащие 1 атом азота, проявляют ещё большую селективность по отношению к ММП-2,9 ($IC_{50} < 1$) [38].



Таким образом, все вышеупомянутые экзогенные синтетические ингибиторы можно условно разделить по селективности ингибирования по отношению к ММП-2 и ММП-9.

1. Слабо селективные:

бифосфонаты,
фосфоргидроксаматные производные,
фосфиновые кислоты.

2. Селективные и высокоселективные:

сульфонамиды,
триоксопиримидины (барбитураты),
фосфоновые кислоты,
карбамоилфосфонаты.

Данная классификация условна, потому что за счет различных структурных улучшений, описанных выше, слабо селективные ингибиторы приобретают высокую селективность в отношении различных ММП.

Существующие на сегодняшний день данные указывают на то, что приоритетом в поиске эффективных ингибиторов ММП, перспективных в качестве анти-

метастатических препаратов в комплексной терапии онкологических заболеваний, является повышение селективности их ингибирующего действия в отношении отдельных типов ММП, прежде всего ММП-2 и ММП-9. Наиболее перспективными классами таких соединений являются карбамоилфосфонаты и сульфонамиды, причем наибольшие успехи достигнуты при наличии в молекуле этих соединений гидрофобных фрагментов, связанных с гетероатомом, а также при сочетании функциональных групп, ответственных за комплексообразование с атомом металла активного сайта фермента. При поиске ингибиторов важно учитывать стереохимический аспект, поскольку для ряда соединений установлено существенное различие в активности энантиомеров.

Результаты были получены в рамках выполнения проектной части государственного задания Минобрнауки России (№ 4.1440.2014/К) и гранта РФФИ 15-43-02536.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. D. Johnstone, T. Karoli, K. Dredge, et al., *J. Med. Chem.*, **53**(4), 1686 – 1699 (2010).
2. E. I. Deryugina, J. P. Quigley, *Matrix Biol.*, **44 – 46**, 94 – 112 (2015).
3. M. Mori, A. Massaro, V. Calderone, et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, **4**(6), 565 – 569 (2013).
4. E. Ishimwe, J. J. Hodgson, A. L. Passarelli, *Virology*, **48**, 166 – 178 (2015).
5. A. Yabluchanskiy, Y. Ma, R. P. Iyer, et al., *Physiology*, **28**(6), 391 – 403 (2013).
6. F. Ke, Y. Wang, J. Hong, et al., *Fish Shellfish Immunol.*, **45**(2), 260 – 267 (2015).
7. W. J. Akers, B. Xu, H. Lee, et al., *Bioconjugate Chem.*, **23**(3), 656 – 663 (2012).
8. J. Lauer-Fields, K. Brew, J. K. Whitehead, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**(34), 10408 – 10417 (2007).
9. E. Ishimwe, J. J. Hodgson, R. J. Clem, et al., *Virology*, **479 – 480**, 637 – 649 (2015).
10. G. N. Marchenko, N. D. Marchenko, A. Y. Strongin, *Biochem. J.*, **372**(2), 503 – 515 (2003).
11. M. M. Pacheco, M. Mourao, E. B. Mantovani, et al., *Clin. Exp. Metastasis*, **16**(7), 577 – 585 (1998).
12. E. A. Baker, F. G. Bergin, D. J. Leaper, *Br. J. Surg.*, **87**(9), 1215 – 1221 (2000).
13. H. Kuniyasu, P. Troncoso, D. Johnston, et al., *Clin. Cancer Res.*, **6**(6), 2295 – 2308 (2000).
14. H. Nomura, N. Fujimoto, M. Seiki, et al., *Int. J. Cancer.*, **69**(1), 9 – 16 (1996).
15. U. B. Hofmann, and J. R. Westphal, A. J. Zendman, et al., *J. Pathol.*, **191**(3), 245 – 256 (2000).
16. N. Eiró, B. Fernandez-Garcia, L. O. González, et al., *Oncoimmunology*, **2**(5), e24010 (2013).
17. K. Brew, M. Lizotte-Waniewski, *Encyclopedia Cell Biol.*, **1**, 706 – 713 (2015).
18. K. Brew, H. Nagase, *BBA Molecular Cell Res.*, **1803**(1), 55 – 71 (2010).
19. J. A. Jacobsen, J. L. Major Jourden, M. T. Miller, et al., *BBA Molecular Cell Res.*, **1801**(1), 72 – 94 (2010).
20. J. Cathcart, A. Pulkoski-Gross, *J. Cao, Genes Dis.*, **2**(1), 26 – 34 (2015).
21. J. F. Fisher, S. Mobashery, *Cancer Metastasis Rev.*, **25**(1), 115 – 136 (2006).
22. H. Hirte, I. B. Vergote, J. R. Jeffrey, et al., *Gynecol. Oncol.*, **102**(2), 300 – 308 (2006).

23. R. E. Vandenbroucke, C. Libert, *Nature Reviews Drug Discovery*, **13**(12), 904 – 927 (2014).
24. M. Coussens, B. Fingleton, L. M. Matrisian, *Science*, **295**, 2387 – 2392 (2002).
25. A. Dufour, C. M. Overall, *Trends Pharmacol. Sci.*, **34**(4), 233 – 242 (2013).
26. M. Pérez-Sayáns García, J. M. Suárez-Peñaranda, P. Gayoso-Diz, et al., *Cancer Let.*, **323**(1), 11 – 19 (2012).
27. A. Veerendhar, R. Reich, E. Breuer, *Comptes Rendus Chimie*, **13**(8 – 9), 1191 – 1202 (2010).
28. P. Jain, C. Saravanan, S. K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.*, **60**, 89 – 100 (2013).
29. X.-C. Cheng, Q. Wang, H. Fang, et al., *Bioorgan. Medicinal Chem.*, **16**, 7932 – 7938 (2008).
30. X.-Q. Yan, and Z.-C. Wang, Z. Li, et al., *Bioorgan. Med. Chem. Let.*, **25**(20), 4664 – 4671 (2015).
31. F. Grams, H. Brandstetter, S. D'Alo, et al., *Biol. Chem.*, **382**(8), 1277 – 1285 (2001).
32. H.-J. Breyholz, M. Sch#fers, S. Wagner, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(9), 3400 – 3409 (2005).
33. D. Schrigten, H.-J. Breyholz, S. Wagner, et al., *J. Med. Chem.*, **55**(1), 223 – 232 (2012).
34. J. Wang, S. O'Sullivan, S. Harmon, et al., *J. Med. Chem.*, **55**(5), 2154 – 2162 (2012).
35. O. Teronen, Y. T. Konttinen, C. Lindqvist, et al., *J. Dent. Res.*, **76**(9), 1529 – 1537 (1997).
36. M. Sawa, T. Kiyoi, K. Kurokawa, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(4), 919 (2002).
37. A. Hoffman, B. Qadri, J. Frant, et al., *J. Med. Chem.*, **51**(5), 1406 – 1414 (2008).
38. R. Reich, A. Hoffman, A. Veerendhar, et al., *J. Med. Chem.*, **55**(17), 7875 – 7882 (2012).

Поступила 01.04.16

THE MAIN STRUCTURAL TYPES OF MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

L. E. Kapranov*, A. N. Reznikov, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, Samara, 443100 Russia

* e-mail: orgphosphorus@yandex.ru

The review considers the main structural types of matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors, including hydroxamic acid derivatives, sulfonamides, bisphosphonates, compounds with phosphoryl and hydroxamate group, and functionalized derivatives of phosphonic and phosphinic acids. Selectivity of the inhibitory action against certain types of MMPs is discussed and prospects of the practical use of MMP inhibitors in the treatment of cancer are outlined.

Keywords: matrix metalloproteinases; inhibitors; anti-metastatic activity; carbamoyl phosphonates; sulfones; hydroxamic acids.