



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.182.54'17

© 1990 г.

*Е. Н. Олсуфьева***СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
АНАЛОГОВ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ,
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПО АГЛИКОНУ***ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, Москва*

Обзор охватывает данные зарубежной и отечественной литературы по наиболее важным направлениям химической модификации агликонов антрациклиновых антибиотиков (даунорубицина, доксорубицина и карминомицина) за последние 10 лет. Охарактеризованы наиболее важные природные антрациклины, используемые в клинике и являющиеся одновременно исходными для получения аналогов, сформулированы современные критерии отбора наиболее перспективных противоопухолевых препаратов и отмечены основные подходы к химической модификации. Подробно рассмотрены следующие производные по агликону: по боковой цепи при С-9 (С-13- и С-14-аналоги), по гидроароматическому кольцу А и по антрахиноновой системе — кольцам В, С и D. Обсуждены наиболее удачные типы химической модификации агликонов и дана оценка их перспективности.

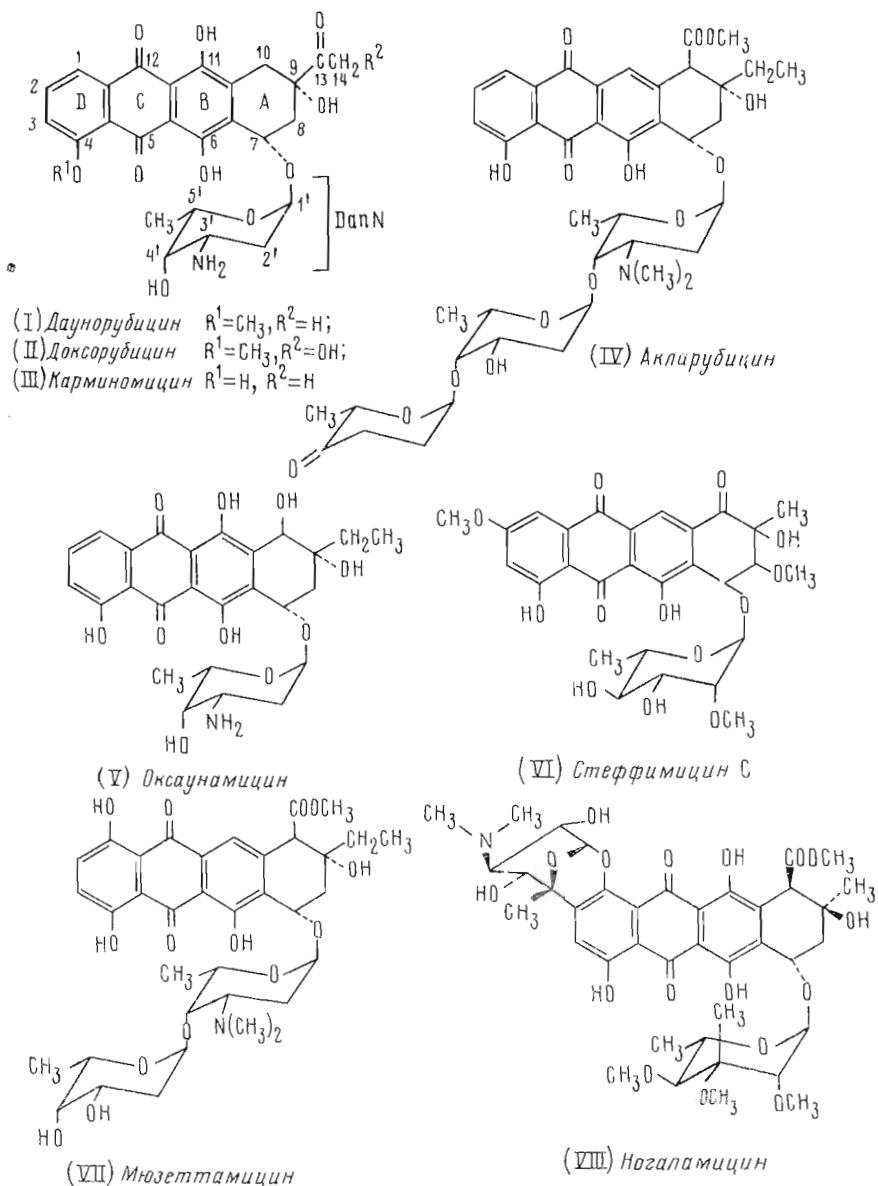
Термин «антрациклины» был введен Брокманном [1] для обозначения группы антибиотиков с антрахиноновым ядром (7,8,9,10-тетрагидронафтаценхинон-5,12), к которому присоединен один или несколько сахаров. Таким образом, агликоны антибиотиков, или «антрациклиноны», характеризуются общим углеродным скелетом из последовательно конденсированных колец А, В, С и D, причем гидроароматическое кольцо А имеет заместитель при углероде С-9.

Антрациклиновые антибиотики продуцируются актиномицетами и образуются в виде антибиотических комплексов ярко-красного или красно-оранжевого цвета. Компоненты комплексов различаются между собой, как правило, углеводным составом.

Типичные представители антрациклиновых антибиотиков: даунорубицин (дауномицин, рубомицин С) (I) [2, 3], доксорубицин (адриамицин, адриабластин) (II) [4], карминомицин (III) [5], акларубицин (аклациномицин А) (IV) [6], оксауномицин (V) [7], стеффимицин С (VI) [8], миозеттамицин (VII) [9], ногаламицин (VIII) [10]. Большинство антрациклинов содержат 3-дезоксигалактозамин. Так, например, в соединениях (i) — (II), (V) присутствует даунозамин (Dan N), а в акларубицине (IV) и миозеттамицине (VII) — N,N-диметилдаунозамин (родозамин).

Агликоны в антрациклиновых антибиотиках также достаточно разнообразны, наибольшая вариабельность наблюдается в гидроароматическом кольце А. Число гидроксильных групп (иногда алкилированных) в хромифоре может колебаться от 2 до 4: 2 — в акларубицине (IV), 4 — в ногаламицине (VIII), 3 — в соединениях (I) — (III), (V) — (VII).

Биологические эффекты антрациклиновых антибиотиков очень разнообразны. Это и антибактериальная активность, в основном в отношении грамположительных бактерий, и ярко выраженное цитотоксическое и про-



тивоопухоловое действие. В последнее время определенный интерес вызывает иммуномодулирующая [11] и противовирусная активность, в том числе и в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [12]. Наибольшую ценность антрациклиновые антибиотики имеют как противоопухоловые агенты.

Из природных антрациклинов в клинике используются даунорубицин (I), доксорубицин (II), карминомицин (III) и акларубицин (IV). В СССР производится промышленностью антибиотики (I)–(III). Методы получения природных антибиотиков даунорубицина (I), карминомицина (III) и полусинтетического доксорубицина (II) разработаны во ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР.

Несмотря на близость структур многих антрациклинов, каждый из них обладает своим индивидуальным набором химиотерапевтических свойств. Наиболее важный среди них — доксорубицин, так как он имеет широкий спектр противоопухолового действия — подавляет рост солидных опухолей. Но при этом доксорубицин уступает карминомицину и даунорубицину в противолейкозной активности. Даунорубицин (I), карминомицин (III) и акларубицин (IV) имеют более узкие спектры действия

и применяются главным образом при различных формах острого лейкоза. Карминомицин — единственный из этих антибиотиков, который может применяться перорально, так как хорошо всасывается через желудочно-кишечный тракт. Однако серьезным побочным эффектом применения антрациклиновых антибиотиков является их кардиотоксичность и миелосупрессия. Кроме того, эффективность препаратов часто снижается из-за развития резистентности опухолевых клеток.

На решение этих проблем нацелены программы поиска новых антрациклиновых структур путем классического скрининга природных соединений, а также путем химической трансформации родительских структур. Помимо СССР интенсивные исследования ведутся в Италии, США, Японии и Франции. Отдельные аспекты проблемы отражены в публикациях: синтез и противоопухолевые свойства [13—15], природные антрациклины [16], физико-химические свойства [17], механизм действия [18] и химиотерапевтические свойства [19].

Большую роль в развитии работ по получению полусинтетических производных антрациклиновых антибиотиков сыграла разработка рентабельного химического метода получения доксорубина из природного даунорубина [20]. Создание новых антибиотиков путем химической модификации природных структур — это интенсивно развивающаяся область современной органической и биоорганической химии, имеющая важное практическое значение.

Какими критериями пользуются для поиска более совершенных противоопухолевых средств? Основной отбор ведется, как правило, на экспериментальных опухолях животных, и считается, что препарат имеет преимущества перед исходным антибиотиком, если выполняется одно, а лучше несколько ниже перечисленных условий: 1) улучшаются химиотерапевтические характеристики (увеличение продолжительности жизни или химиотерапевтического индекса, расширение спектра действия); 2) появляется активность в отношении резистентных к другим цитостатикам опухолей; 3) существенно снижается кардиотоксичность или другие побочные действия; 4) улучшается лекарственная форма: растворимость, возможность перорального применения.

Какими методами химической трансформации антрациклинов располагают исследователи в настоящее время? Единичная модификация может проводиться по одной из следующих групп: $C=O$ хинона или кетона, ароматическим или алифатическим гидроксилам, $14-CH_3$ -группе или по аминогруппе сахара. На первый взгляд эти модификации не затрагивают глубоко основные структурные элементы молекулы антибиотиков (I) — (III), однако, как оказалось, они очень сильно влияют на такие свойства молекулы, как способность связываться с ДНК, проникать через клеточную мембрану, метаболизироваться в организме. В ряде случаев и более глубокая трансформация, например модификация одновременно нескольких групп или создание структуры антибиотика путем гликозирования разнообразных агликонов различными сахарами, приводит к очень интересным и практически важным препаратам.

Для получения новых производных по агликону применяются следующие подходы: 1) синтез агликона с последующим присоединением природного сахарного остатка; 2) модификация какой-либо функциональной группы агликона в составе антибиотика; 3) сочетание первых двух методов. Известны также примеры целенаправленного получения гликозидов с различными агликонами микробиологическим путем. Однако практического выхода этот способ пока не имеет.

По мнению большинства исследователей, противоопухолевая активность антрациклиновых антибиотиков основана на избирательном подавлении синтеза нуклеиновых кислот в ядрах опухолевых клеток вследствие образования прочного комплекса антибиотика с ДНК [18]. Предполагается, что агликон интеркалирует между парами оснований, а положительно заряженная аминогруппа сахара (если имеется) образует дополнительную ионную пару с отрицательно заряженной фосфатной группой. Наибольшее перекрытие пары нуклеиновых оснований агликоном осу-

ществляется областью колец В и С, в то время как кольца А и D выходят за пределы стопочной структуры двойной спирали ДНК.

Настоящий обзор посвящен модификации антрациклиновых антибиотиков по агликону и охватывает наиболее важные литературные данные за последние 10 лет. Материал изложен в следующем порядке: производные по положениям С-14 и С-13, по гидроароматическому кольцу А, а затем по кольцам В, С или D антрахиноновой системы.

Производные по С-14 (табл. 1)

Производные по С-14 — ближайшие аналоги доксорубина, наиболее широко применяемого в клинике. Ключевыми соединениями в синтезе этих производных являются 14-галогидзамещенные даунорубин и карминоцин. Возможность работы с доксорубином ограничена его высокой стоимостью и нестабильностью, особенно в щелочных условиях [17]. Чаще всего используют 14-бромдаунорубин (IX) и 14-бромкарминоцин (X), образующиеся с высокими выходами при бромировании антибиотиков (I) и (II) бромом в смеси диоксиана с метанолом [20, 21].

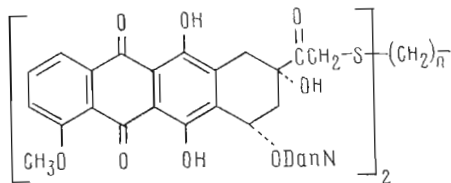
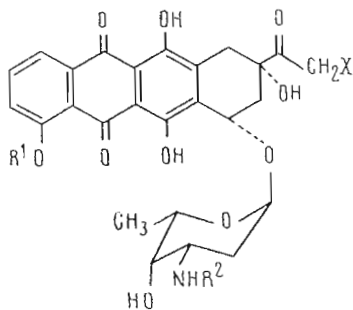
Показано, что атом брома можно легко заменить на хлор и иод и соответствующие производные также использовать при получении С-14-аналогов [22, 23]. 14-Хлорпроизводное даунорубина (XI) так же, как 14-бромпроизводные (IX, X), не обнаруживает заметной противоопухолевой активности в опытах на животных. Для 14-хлоркарминоцина (XII) отмечена невысокая активность в отношении лейкеоза мышей Р-388 [24]. 14-Иоддаунорубин (XIII) и 14-иодкарминоцин (XIV) нестабильны и легко восстанавливаются до исходных антибиотиков [22]. 14-Иодпроизводное даунорубина можно получить также действием свободного иода на антибиотик, предварительно защитив аминогруппу [25].

Таблица 1

Противоопухолевая активность производных по С-14 (лейкеоз мышей Р-388)

Соединение	Т/С, % *	Литературный источник
Даунорубин (I)	177 (1,56)	30
Доксорубин (II)	183 (0,78)	30
Карминоцин (III)	356 (2,7)	13
14-Хлоркарминоцин (XII)	165 (8,5)	24
14-Фтордаунорубин (XV)	183 (2,5)	26
14-Валерат N'-трифторацетилдоксорубина (AD-32) (XVII)	445 (30,0)	28
14-Моноадинат N'-трифторацетилдоксорубина (AD-143) (XVIII)	445 (40,0)	28
14-О-(N-Ацетилглицил) доксорубин (XIX)	205 (50,0)	29
14-О-(N-Ацетил-L-аланил) доксорубин (XX)	260 (50,0)	29
14-О-(N-Ацетил-L-фенилаланил) доксорубин (XXI)	273 (50,0)	29
14-О-(N-Ацетил-L-метионил) доксорубин (XXII)	236 (50,0)	29
14-О-Метилдоксорубин (XXIII)	123 (12,5)	30
14-О-Этилдоксорубин (XXIV)	158 (3,13)	30
14-О-Фенилдоксорубин (XXV)	186 (6,25)	30
S-Фенил-14-тиодаунорубин (XXVI)	122 (10,1)	31
S-Этоксикарбонилметил-14-тиодаунорубин (XXVII)	150 (30,0)	31
S-Ацетил-14-тиодаунорубин (XXIX)	120 (25,0)	32
7-О-(3,4-Ди-О-ацетил-2,6-дидезокси-α-L-лихсо-гексопиранозил) адриамицин (XXXIX)	269 (50,0)	35
7-О-(3,4-Ди-О-ацетил-2,6-дидезокси-α-L-лихсо-гексопиранозил)-14-ацетоксидаунорубин (XL)	261 (50,0)	35

* Т/С — отношение продолжительности жизни леченых животных (Т) к продолжительности жизни животных в контроле (С). В скобках приведена оптимальная однократная ежедневная доза (мг/г) при внутрибрюшинном (для соединения (XII) при внутривенном) введении в течение 9 дней.



XXVIII, $n = 2, 3, 6, 9$

IX - XXVII, XXIX - XXXVIII

Соединение	R ¹	R ²	X
IX	CH ₃	H	Br
X	H	»	»
XI	CH ₃	»	Cl
XII	H	»	»
XIII	CH ₃	»	I
XIV	H	»	»
XV	CH ₃	»	I ⁺
XVI	H	»	OH
XVII	CH ₃	COCF ₃	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃ (AD-32)
XVIII	»	»	OCO(CH ₂) ₂ COOH (AD-143)
XIX	»	»	OCOCH ₂ NHCOCH ₃
XX	»	»	OCOCH(CH ₃)NHCOCH ₃
XXI	»	»	OCOCH(CH ₂ C ₆ H ₅)NHCOCH ₃
XXII	»	»	OCOCH(CH ₂ CH ₂ SCH ₃)NHCOCH ₃
XXIII	»	H	OCH ₃
XXIV	»	»	OC ₂ H ₅
XXV	»	»	OC ₆ H ₅
XXVI	»	»	SC ₆ H ₅
XXVII	»	»	SCH ₂ COOC ₂ H ₅
XXIX	»	»	SCOCH ₃
XXX	»	»	
XXXI	H	»	»
XXXII	CH ₃	»	
XXXIII	H	»	»
XXXIV	CH ₃	»	
XXXV	H	»	»
XXXVI	CH ₃	»	
XXXVII	H	»	»
XXXVIII	CH ₃	»	

Недавно получен 14-фтордаунорубидин (XV) гликозилированием 14-фтордауномицинона защищенным даунозамином. Производное (XV) обладает противоопухолевой активностью, сравнимой с активностью даунорубидина (I) [26].

Атом галогена в α -положении к кетогруппе легко обменивается в реакциях нуклеофильного замещения на различные функциональные группы: OCOR, OH, OR, SR, SCOR, NRR' и т. д. Так, например, замещение на OH-группу осуществляется обработкой 14-бромпроизводных даунорубицина (IX) [20] и карминомицина (X) [13] в водной щелочной среде. Получение 14-гидроксидаунорубицина (доксорубицина) (II) таким путем является частным случаем указанной модификации и осуществляется в промышленном масштабе. Его карминомициновый аналог — 14-гидроксикарминомицин (XVI) — практически не уступает карминомицину (III) по противоопухолевому действию в эксперименте на животных [13], однако крайне низкая растворимость в воде ограничивает его использование.

Среди препаратов, полученных модификацией по положению C-14, наиболее активными оказались 14-ацилоксипроизводные, приготовленные взаимодействием 14-бромпроизводных (IX) и (X) даунорубицина и карминомицина с солями щелочных металлов различных кислот — алифатических и ароматических [14, 27]. В этой реакции перспективно использование краун-эфиров [22]. Более подробно о 14-ацилоксипроизводных даунорубицина и карминомицина (со свободной NH_2 -группой сахара) см. обзор [13].

Наибольшее внимание было привлечено к 14-валериановому эфиру N'-трифторацетилдоксорубицина (AD-32) (XVII), который испытывался в клинике. Однако ограниченная растворимость в воде и сниженная токсичность (большие дозы при внутривенном введении) создают определенные сложности при лечении больных. Предпринята попытка улучшить растворимость препарата путем введения карбоксильной группы в алифатический заместитель. В результате получен 14-моноадипиновый эфир N'-трифторацетилдоксорубицина (XVIII) (AD-143), обладающий высокой противоопухолевой активностью в эксперименте на животных [28]. Важно отметить, что в данном случае введение трифторацетильной защиты по NH_2 -группе аминсахара не приводит к потере противоопухолевой активности. Приготовлена также большая группа эфиров доксорубицина по положению C-14 с остатками N-ацилированных белковых и небелковых аминокислот [29], среди которых наибольшей противоопухолевой активностью обладают препараты с остатками N-ацетилглицина (XIX), -L-аланина (XX), -L-фенилаланина (XXI) и -L-метионина (XXII).

Было показано, что метаболитами AD-32 (XVII) в организме животных и человека являются главным образом N'-трифторацетилдоксорубицин и его 13-дигидропроизводное, которые сами по себе обладают высокой противоопухолевой активностью [18]. Однако скорость ферментативного гидролиза в сыворотке крови животных *in vitro* не коррелирует с противоопухолевой активностью *in vivo*. Так, например, времена полураспада (определено методом ВЭЖХ) в сыворотке крови мышей для AD-32 (XVII) и 14-(N-ацетилглицил)доксорубицина (XIX) равны и составляют всего 10 мин, а противоопухолевая активность первого существенно выше второго [29]. Тем не менее в целом высокая противоопухолевая активность многих 14-ацилоксипроизводных в сравнении с производными другого типа замещения в этом же положении, для которых ферментативный распад затруднен, может быть объяснена возможностью гидролиза под действием неспецифических эстераз в организме животных до высокоактивных 14-гидроксипроизводных. Следовательно, логично предположить, что 14-ацилоксианалоги антрациклиновых антибиотиков являются по существу депо-формами высокоактивных 14-гидроксипроизводных.

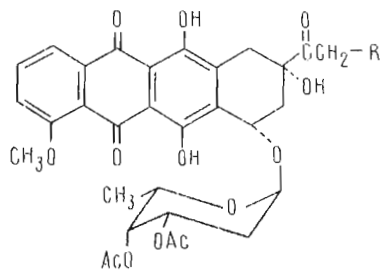
Действительно, многие соединения с другими типами замещения в положении C-14 значительно уступают доксорубицину (II) в противоопухолевой активности. Замещение гидроксильной группы доксорубицина (II) в положении 14 на алкоксигруппу приводит к снижению противоопухолевого эффекта, причем простые эфиры — метиловый (XXIII) и этиловый (XXIV) — уступают фениловому эфиру (XXV) [30]. Фенилтиодаунорубицин (XXVI) обладает очень слабым противоопухолевым действием. Среди тиопроизводных лишь этоксикарбонилметилтиодаунорубицин (XXVII) не уступает доксорубицину, но в более высоких концентрациях [31]. Соз-

динения (XXIII) — (XXVII) получены обработкой N'-трифторацетил-14-бромдаунорубицина соответствующими алкохолятами или сульфидами щелочных металлов с последующим удалением трифторацетильной защиты.

В аналогичных условиях получены бис-тиоаналоги доксорубицина (XXVIII) с различной длиной сшивки. Однако ни одно из них не обнаруживает бис-интеркалирующего действия при образовании комплекса с ДНК и не проявляет заметной противоопухолевой активности в экспериментах на животных [31]. В ряду тиоацильных аналогов доксорубицина активен в отношении лейкоза Р-388 мышей лишь тиоацетат доксорубицина (XXIX) [32].

Ранее показано, что при введении в положение 14 молекулы даунорубидина (I) или карминомицина (II) третичных алкиламиногрупп противоопухолевая активность сохраняется, но при использовании более высоких доз аналогов [27, 33]. Замещением галоида в 14-бромпроизводных даунорубидина и карминомицина на различные азотистые гетероциклы получены: с третичным атомом азота — 14-имидазолинодаунорубидин (XXX) и 14-имидазолинокарминомицин (XXXI), с четвертичным атомом азота — даунорубидин-14-илпиридинийбромид (XXXII), карминомицин-14-илпиридинийбромид (XXXIII), даунорубидин-14-ил-(3-аминокарбонил)пиридинийхлорид (XXXIV) и карминомицин-14-ил-(3-аминокарбонил)пиридинийхлорид (XXXV), а также имидапро производные — 14-сукцинимидодаунорубидин (XXXVI), 14-сукцинимидокарминомицин (XXXVII) и 14-фталимидодаунорубидин (XXXVIII). Соединения (XXX)—(XXXVIII) не проявляют заметной противоопухолевой активности в эксперименте на животных [34].

Сходная закономерность наблюдается в ряду аналогов доксорубицина, содержащих вместо даунозамина 3,4-ди-O-ацетил-2,6-дидезокси- α -L-лихсо-гексопиранозу: максимальной противоопухолевой активностью в опытах на животных обладают 14-гидроксн- (XXXIX) и 14-ацетоксн-аналог (XL), а соединения, содержащие в положении 14 атом брома (XLI), а также тиоацетильную (XLII), азидо- (XLIII) или роданогруппу (XLIV), малоактивны [35].



- XXXIX: R=OH
 XL: R=OCOCH₃
 XLI: R=Br
 XLII: R=SCOCH₃
 XLIII: R=N₃
 XLIV: R=SCN

Производные по С-13 (табл. 2)

К настоящему времени известны семь основных типов химической модификации по С-13: 13-дигидро- и дезоксопроизводные, семикарбазоны, имины, гидразоны, азины и дезоксоаминопроизводные. 13-Дигидроаналоги даунорубидина, доксорубидина и карминомицина подробно рассмотрены в обзорах [13—16].

Важно отметить, что 13-дигидропроизводные сохраняют высокую противоопухолевую активность и являются главными метаболитами антрацилиновых антибиотиков в организме животных и человека [36], а также встречаются в антибиотических комплексах соответствующих антибиотиков [16, 37]. Абсолютная конфигурация при С-13 для проявления противоопухолевой активности не существенна [14].

Противоопухолевая активность производных по С-13

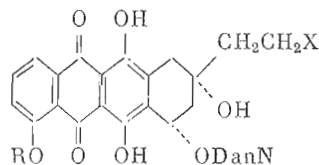
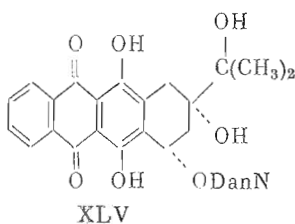
Соединение	Лейкоз мышей Р-388	Лимфосарко- ма мышей ЛПО-1	Литера- турный источник
	Т/С, % *	ХТИ **	
Даунорубицин (I)	173 (1,0)	3,6 (21)	13 43
Доксорубицин (II)	238 (2,0)	2,2 (12,5)	13 43
Карминомицин (III)	356 (2,7)	3,2 (3,4)	13 43
13-Дезоксодаунорубицин (XLVI)	160 (3,1)		39
13-Дезоксодоксорубицин (XLVII)	134 (0,8)		39
13-Дезоксокарминомицин (XLVIII)	150 (0,6)		40
13-Бензоилгидразон даунорубицина (рубидазон) (XLIX)	192 (4,0)		13
13-трет-Бутилоксикарбонилгидразон дауноруби- цина (L)	191 (28)		41
13-трет-Бутилоксикарбонилгидразон карминоми- цина (LI)		3,5 (38,0)	41
13-(N-Метилпиперазинилимино) карминомицин (LII)		3,1 (6,2)	42
13-Гидразон даунорубицина (LIV)		2,9 (4,0)	42
13-Циклогексилиденгидразон даунорубицина (LVI)	243 (5,0)	5,0 (29)	45
13-Циклогексилиденгидразон карминомицина (LVIII)	240 (4,4)	4,7 (5,0)	45
13-(5-Гидроксипентилиден-2)-гидразон кармино- мицина (LXV)	262 (4,5)	2,6 (4,4)	45
Карминазин (LXXVI)		3,0 (6,4)	45
13-Дезоксо-13-(пропиламино)даунорубицин (LXX)	159 (8,0)	2,7 (6,9)	45
13-Дезоксо-13-(γ-гидроксипропиламино)даунору- бицин (LXXI)	183 (5,0)		52
13-Дезоксо-13-[(N,N-диметиламинопропил)ами- но]даунорубицин (LXXII)	188 (16,0)		52

* См. примечание к табл. 1.

** ХТИ — химиотерапевтический индекс — отношение дозы препарата, вызывающей гибель 50% мышей (LD₅₀, мг/кг), к дозе, подавляющей рост опухоли на 50% (ED₅₀, мг/кг); введение внутривенное.

Необычно высокая цитотоксическая активность в отношении лейкоза Р-388 *in vitro* обнаружена у полученного методом гликозилирования 4-деметокси-13-метил-13-дигидродаунорубицина (XLV) — на два порядка больше, чем для доксорубицина (II). [38]. Очевидно, что это соединение не является метаболитом антибиотика (I).

13-Дезоксопроизводные антрациклиновых антибиотиков можно считать продуктами более полного восстановления ацетильной (или оксиацетильной) группы. Химическим путем превращение достигнуто по модифицированному методу Клеменса через образование *n*-толуолсульфогидазона с последующим восстановлением цианборгидридом натрия [39]. Полученные таким способом 13-дезоксодаунорубицин (XLVI) и 13-дезоксодоксорубицин (XLVII) обнаруживают высокую противоопухолевую активность, сравнимую с таковой для исходных антибиотиков.

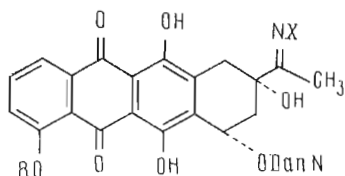


Соединение	R	X
XLVI	CH ₃	H
XLVII	»	OH
XLVIII	H	H

Характерно, что 13-дезоксоантрациклины, как и 13-дигидропроизводные, часто встречаются в антибиотических комплексах, например 13-дезоксокарминомицин (XLVIII) [40], оксауномицин (V) и мюзеттамицин (VII). Этильную группу содержит также акларубицин (IV) и многие другие природные антрациклины [16].

Итак, можно заключить, что частичное (до спиртовой) или полное (до метиленовой) восстановление 13-СО-группы заметно не снижает противоопухолевую активность, но особых преимуществ не дает.

Большая группа замещенных гидразонов наряду с семикарбазонами и имидами антрациклиновых антибиотиков получена и обсуждена ранее [13]. Среди них наиболее интересен 13-бензоилгидразон даунорубицина (рубидазон) (XLIX), который испытывался в клинике для лечения острых лейкозов, однако существенных преимуществ перед даунорубицином (I) не проявил.



Соединение	R	X
XLIX	CH ₃	NHCOC ₆ H ₅
L	»	NHCOOC(CH ₃) ₃
LI	H	»
LII	CH ₃	-NNCH ₃
LIII	H	»
LIV	CH ₃	NH ₂
LV	H	»
LVI	CH ₃	-N=
LVIII	H	»
LVII	CH ₃	-N=
LIX	H	»
LX	CH ₃	-N=N→O
LXI	»	-N=C(CH ₃)
LXII	»	-N=C(CH ₂ CH ₃)
LXIII	»	-N=C(CH ₃)
LXIV	»	-N=C(CH ₃)
LXV	H	»

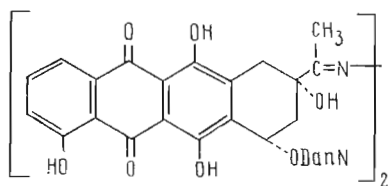
Гидразоны получают конденсацией антибиотиков (I)–(III) с соответствующими замещенными гидразидами. Высокую противоопухолевую активность в эксперименте на животных, но не превышающую активность

антибиотиков (I) и (III), обнаруживают 13-*трет*-бутилоксикарбонилгидразоны даунорубина (L) и карминомицина (LI) [41, 42]. Бóльшая избирательность противоопухолевого действия в отношении солидной опухоли мышей — ЛИО-1 и меньшая кардиотоксичность отмечена у 13-(N-метилпиперазинилимино)даунорубина (LII) [43]. Для аналогичного производного карминомицина (LIII) на той же модели превосходства перед карминомицином (III) не выявлено [42].

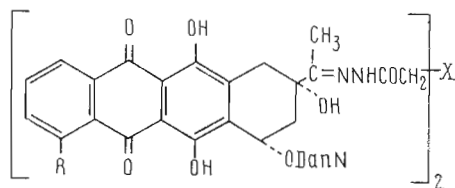
Интересным классом производных с 13-C=N-связью оказались несимметричные азины, образующиеся при конденсации различных кетонов с незамещенными гидразонами даунорубина (LIV) и карминомицина (LV), которые в свою очередь легко образуются при действии гидразингидрата на антибиотики (I) или (III). В результате получены производные с циклическими кетонами — 13-циклогексиден- и 13-циклопентилиденгидразоны даунорубина — (LVI) и (LVII), карминомицина — (LVIII) и (LIX) [44, 45], спин-меченый аналог — 13-(N-окись 2,2,6,6-тетраметилпиперазинилиден-4)гидразона дауномицина (рубоксил) (LX) [46], а также с линейными кетонами — 13-(гексиден-2)гидразон даунорубина (LXI), 13-(гептиден-3)гидразон даунорубина (LXII), 13-(4-метилпентилиден-2)гидразон даунорубина (LXIII), 13-(5-гидроксипентилиден-2)гидразоны даунорубина (LXIV) и карминомицина (LXV) [45, 47].

Если в группе производных с алициклическими кетонами все соединения обладают высокой противоопухолевой активностью, то в случае аналогов с ациклическими заместителями лишь введение гидроксильной группы приводит к активным соединениям (LXIV) и (LXV). Однако для антибиотика (LVI) наряду с высокой избирательностью противоопухолевого действия отмечено увеличение кардиотоксичности [45].

В качестве потенциальных двойных интеркаляторов получена серия бис-гидразонов антрациклиновых антибиотиков, в которых две молекулы антибиотика связаны гидразином — карминазин (LXVI) [48] либо бис-гидразидом двухосновной кислоты — бис-гидразон 4-деметоксидаунорубина (LXVII) [49] или даунорубина (LXVIII) [50]. Установлено, что карминазин (LXVI), т. е. соединение с короткой шивкой, уступает мономеру — карминомицину (III) по противоопухолевой активности. Производное со шивкой средней длины — соединение (LXVII) по сравнению с соответствующим мономером более эффективно подавляет рост опухоли и обладает меньшей кардиотоксичностью и нефротоксичностью, что, однако, не связано с его бифункциональным взаимодействием с молекулой ДНК. И лишь соединения с более длинными шивками (LXVIII) в опытах



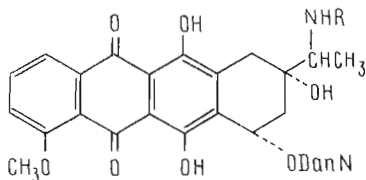
LXVI



LXVII : R = H, X = >CHNH₂

LXVIII : R = OCH₃, X = $\begin{matrix} \text{---NHCO} \\ \text{---NHCO} \end{matrix} \text{---}(\text{CH}_2)_n$

n = 2-8



LXIX : R = CH₃

LXX : R = (CH₂)₂CH₃

LXXI : R = (CH₂)₃OH

LXXII : R = (CH₂)₃N(CH₃)₂

in vitro проявляют повышенное сродство к ДНК по сравнению с мономером, что характеризует их как истинные бифункциональные интеркаляторы [50]. Неясно, связываются ли указанные соединения с ДНК *in vivo*, так как производные данного типа сравнительно легко гидролизуются в воде по 13-C=N-связи до мономеров. Вместе с тем типичный метаболизм до 13-дигидропроизводных под действием гидрогеназ для гидразонов и азинов антрациклиновых антибиотиков затруднен из-за наличия заместителя при С-13 [51].

Замена кислорода при С-13 на аминогруппу осуществлена через образование промежуточных кетиминов при взаимодействии даунорубицина (I) с алкиламинами с последующим восстановлением в присутствии цианборгидрида натрия до соответствующих вторичных аминов. В результате получены 13-дезоксо-13-метиламино- (LXIX), -пропиламино- (LXX), - γ -гидроксипропиламино- (LXXI) и -[(N,N-диметиламинопропил)амино]-даунорубицин (LXXII) [52]. Соединения (LXXI), (LXXII) активнее соединений (LXIX), (LXX) и оказывают противоопухолевое действие в отношении Р-388 *in vivo*, сопоставимое с таковым для исходного антибиотика (I), но в дозах, на порядок ббльших.

Производные по кольцу А (табл. 3)

По кольцу А возможно наибольшее число вариантов химической трансформации молекулы антибиотика. Типичной реакцией по кольцу А является его дегидратация в присутствии щелочи или водоотнимающих реагентов. В результате из антибиотиков (I) и (II) получены соответственно

Таблица 3

Противоопухолевая активность (лейкоз мышей Р-388) производных по кольцам А, В, С или D

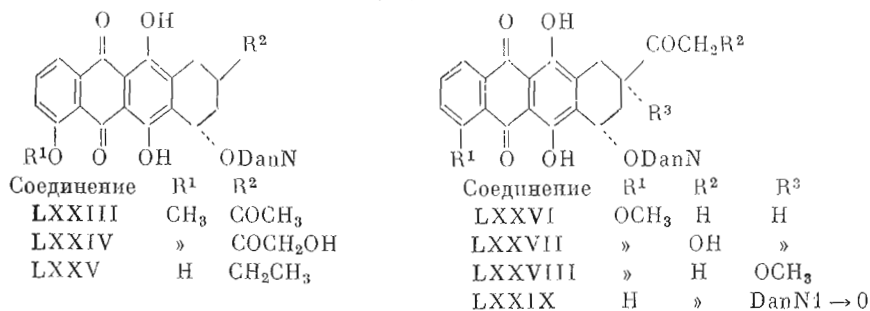
Соединение	Т/С, % *	Литературный источник
Даунорубицин (I)	173 (1,0)	13
Доксорубицин (II)	238 (2,0)	13
Карминомицин (III)	356 (2,7)	13
9-Дезоксидаунорубицин (LXXVI)	131 (8,0)	56
9-Дезоксидоксорубицин (LXXVII)	136 (25,0)	56
4-Деметокси-9-О-(даунозаминил-1)даунорубицин (LXXIX)	163 (5,0)	58
4-(10R)-Метоксидаунорубицин (LXXXIV)	124 (2,0)	55
4-(10R)-Метоксидоксорубицин (LXXXVI)	127 (12,5)	55
4-Деметокси-9-дезацетил-9-метилдаунорубицин (LXXXVIII)	400 (0,5)	63
4-Деметокси-9-дезацетил-9-гидроксиметилдаунорубицин (LXXXIX)	230 (0,5)	63
9-Деацетил-9-(фенилкарбамоилоксиметил)даунорубицин (XC1)	200 (0,5)	65
9-Деацетил-9-(<i>n</i> -хлорфенилкарбамоилоксиметил)даунорубицин (XCII)	250 (1,0)	65
9-Деацетил-9-(тиенилкарбамоилоксиметил)даунорубицин (XCIII)	270 (1,0)	65
N'-Трифторацетил-4-деметокси-9-азадаунорубицин (XCIX)	160 (0,75)	69
6-О-Метилдаунорубицин (CIII)	127 (50,0)	73
11-О-Метилкарминомицин (CVI)	125 (50,0)	74
6-О-Метилкарминомицин (CVII)	129 (12,5)	74
4-Деметокси-11-дезоксо-11-нитродаунорубицин (CIX)	162 (6,0)	76
5-Иминодаунорубицин (CXII)	130 (3,0)	16
5-Иминодоксорубицин (CXIII)	206 (10,0)	16
4-Деметоксидаунорубицин (идарубицин) (CXVI)	172 (0,5) **	80
4-Деметоксидоксорубицин (CXVII)	150 (0,5)	80
1-Фтор-4-деметоксидаунорубицин (CXVIII)	171 (0,75)	80
4-Фтор-4-деметоксидаунорубицин (CXIX)	165 (0,5)	80
1,4-Дифтор-4-деметоксидаунорубицин (CXX)	182 (4,2)	80

* См. приложение к табл. 1.

** Для соединений (CXVI) — (CXX) приведены данные по лейкозу мышей L1210.

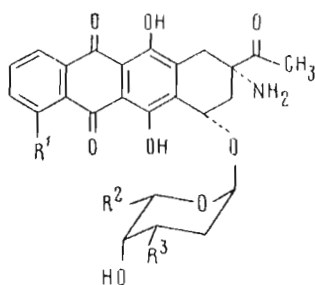
9,10-ангидродаунорубицины (LXXIII) и 9,10-ангидродоксорубицины (LXXIV) [53]. Из 10-карбокси-13-дезоксокарминмицина дегидратацией с одновременным декарбоксилированием приготовлен 9,10-ангидро-13-дезоксокарминомицин (акробомицин) (LXXV) [54, 55]. 9,10-Ангидропроизводные обнаруживают менее выраженную противоопухолевую активность в эксперименте на животных и в более высоких дозах, чем родительские антибиотики (I) и (II).

Гидрирование соединений (LXXIII) и (LXXIV) водородом на палладиевом катализаторе (с использованием N-трифторацетильной защиты даунозамина) также приводит к малоактивным 9-дезоксидаунорубицину (LXXVI) и 9-дезоксидоксорубицину (LXXVII) [56].



Метилированием гидроксила при С-9 в случае даунорубицина (I) получен неактивный 9-О-метилдаунорубицин (LXXVIII) [57], а гликозилирование в то же положение 4-деметоксидаунорубицина дает активный аналог — 4-деметокси-9-О-(даунозаминил-1)даунорубицин (LXXIX) [58].

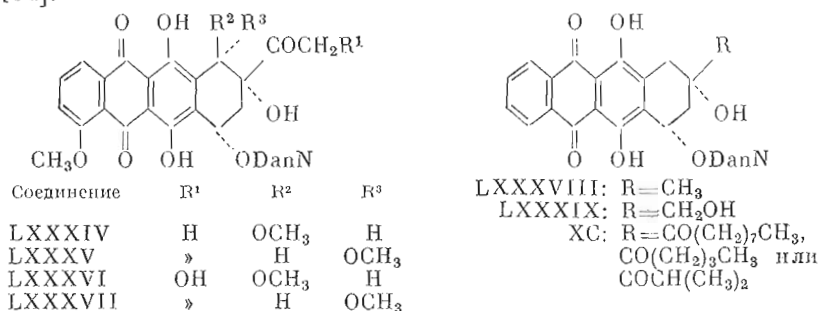
Исходя из синтетических агликонов — 9-дезоксидо-9-аминодауномицинона и его 4-деметоксианалога приготовлены оригинальные гликозиды: 9-дезоксидо-9-аминодаунорубицины (LXXX), 9-дезоксидо-9-амино-7-О-(2-дезоксидо-β-D-эритро-пентапиранозил)дауномицинон (LXXXI) и их 4-деметоксианалоги (LXXXII) и (LXXXIII) [59]. Среди полученных производных наибольший противоопухолевый эффект обнаружен у соединения (LXXXIII).



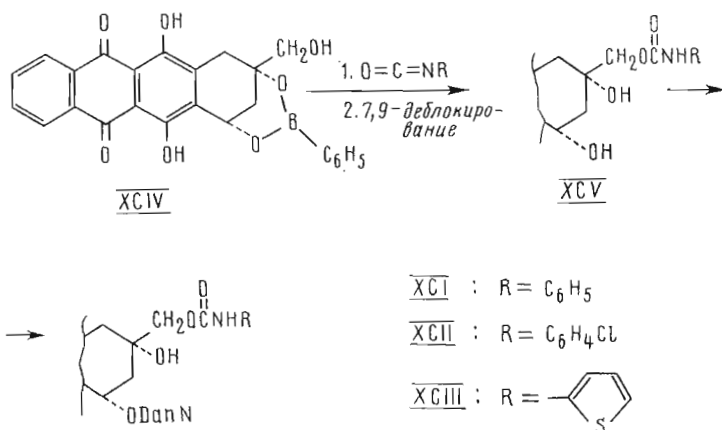
Соединение	R ¹	R ²	R ³
LXXX	OCH ₃	CH ₃	NH ₂
LXXXI	»	H	OH
LXXXII	H	CH ₃	NH ₂
LXXXIII	»	H	OH

Методом гликозилирования осуществлен синтез эимерных 10-метоксидо-даунорубицинов и 10-метоксидоксорубицинов. Оказалось, что аналоги с R-конфигурацией (LXXXIV) и (LXXXVI) малоактивны в отношении лейкоза мышей Р-388, а с S-конфигурацией (LXXXV) и (LXXXVII) неактивны [60]. Интересно, что эимеризация метоксикарбонильной группы природных антрациклинов в положении 10 из R- в S-конфигурацию также резко снижает противоопухолевую активность и сродство антибиотиков к ДНК [61].

Укорочение боковой цепи при С-9 агликона, как правило, приводит к высокоактивным производным, в то время как при удлинении цепи активность утрачивается. Эта закономерность прослеживается на даунозаминилгликозидах как дауномицинона, так и 4-деметоксидауномицинона. В случае дауномицинона модификация проводится, исходя из природного антибиотика (I) [62], а в случае 4-деметоксидауномицинона агликоны получают синтетическим путем с последующим гликозилированием защищенным даунозамином [63]. Приготовленные таким путем 4-деметокси-9-дезацетил-9-метил- (LXXXVIII) и 4-деметокси-9-дезацетил-9-гидрокси-метилдаунорубицины (LXXXIX) увеличивают среднюю продолжительность жизни мышей с лейкозом Р-388 соответственно в 4 и 2,3 раза по сравнению с контролем. Напротив, 4-деметокси-9-дезацетил-9-алканоилдаунорубицины (XC) неактивны в отношении лейкоза мышей Р-388, хотя и оказывают заметное цитотоксическое действие на клетки этого штамма *in vitro* [64].



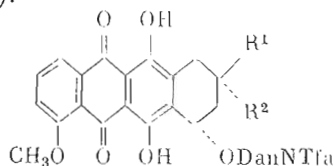
Весьма активными противоопухолевыми агентами в моделях на животных оказались соединения, содержащие также липофильные заместители, но с другим типом связи, а именно эфиры N-ариламидоугольной кислоты — 9-дезацетил-9-(фенилкарбамоилоксиметил)- (XCI), 9-дезацетил-9-(n-хлорфенилкарбамоилоксиметил)- (XCII) и 9-дезацетил-9-(тиенилкарбамоилоксиметил)даунорубицины (XCIII) [65, 66]. Для их синтеза использован тот же агликон, что и для синтеза соединения (LXXXIX), только в виде фенилбороната (XCIV). Введение заместителей в положение 9 осуществляется действием на агликон (XCIV) замещенных арилизотиоцианатов, после чего проводится гликозилирование модифицированных агликонов (XCV) (схема).



В данном случае введение больших заместителей не вызывает потерю противоопухолевой активности. По-видимому, это связано с тем, что соединения (XCI)—(XCIII) в отличие от 9-алканоилпроизводных (XC) в организме животных гидролизуются под действием ферментов, т. е. являются депо-формами высокоактивного гидроксипроизводного (LXXXIX).

Значение конфигурации при С-9 показано на примере N'-трифторацетил-9-дезацетил-9-гидроксидаунорубицина (XCVI) и (XCVII) [67]. Для

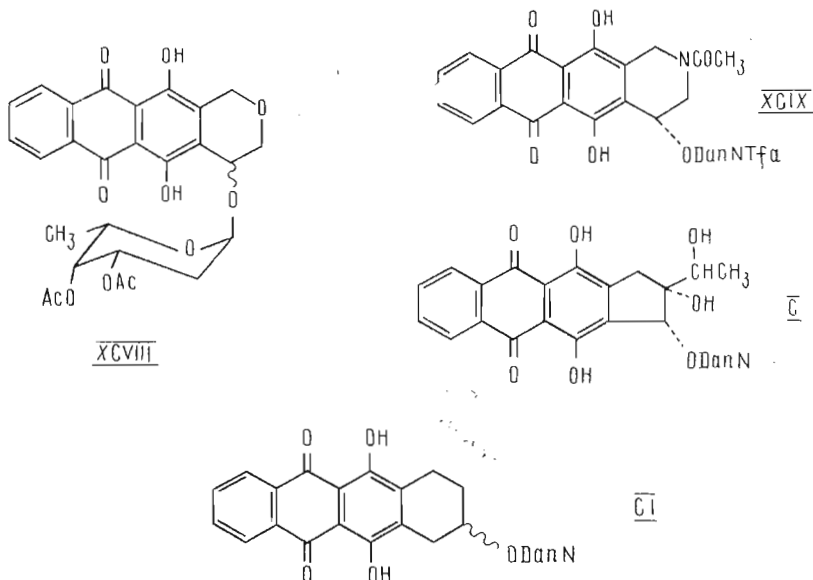
соединения (XCVI), имеющего *R*-конфигурацию, как и большинство природных антрациклинов, противоопухолевая активность и константа связывания с ДНК значительно выше, чем для его эписмера с *S*-конфигурацией (XCVII).



XCVI: R¹=OH, R²=H

XCVII: R¹=H, R²=OH

На основе наиболее простых агликонов — 4-деметоксиантрациклинов — синтетическим путем получены также производные с более глубокой трансформацией кольца А: замещение С-9 кислородом, азотом, а также сужение кольца А. Методом гликозилирования синтетических агликонов приготовлены: 7-О-(3,4-ди-О-ацетил-2-деокси-*L*-фукопиранозил)-9-окса-7,8,9,10-тетрагидронафтаценхинон-5,12 (XCVIII) [68], *N*'-трифторацетил-4-деметокси-9-азадаунорубицин (XCIX) [69] и 4-деметокси-13-дигидро-8-нордаунорубицин (C) [70].



Первое соединение (XCVIII) неактивно, второе (XCIX) активно в отношении лейкоза мышей Р-388, а третье (C) не имеет преимуществ перед доксорубицином (II) на экспериментальных опухолях.

С-8-Замещенные антрациклины встречаются довольно редко. Известны природные безазотистые антрациклиновые антибиотики, содержащие метоксигруппу в положении С-8, например стеффимидин (VI) [8]. Метод синтеза некоторых 8-замещенных агликонов описан [71]. Получены 8-О-гликозиды: эписмерные 4-деметокси-8-О-(даунозаминил-1)-9-дезоксидезаацетилдауномицины (CI) с низкой противоопухолевой активностью [72].

Производные по кольцам В, С, D

Конденсированные копланарные кольца В, С и D антрациклиновых антибиотиков являются той частью молекулы, которая непосредственно взаимодействует с молекулой ДНК в клетке по механизму интеркаляции.

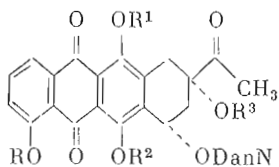
К настоящему моменту в кольце В осуществлено три вида модификации и получены О-метил, дезокси- и нитропроизводные даунорубицина и карминомицина по положениям 6 и 11.

Метилирование одной из гидроксильных групп кольца В как в случае даунорубицина (I), так и в случае карминомицина (III) приводит к снижению противоопухолевой активности. 11-О-Метилдаунорубицин (CII).

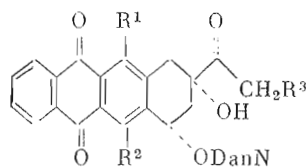
получен путем избирательного метилирования N'-трифторацетилдаунорубицина подкистым метилом в присутствии оксида серебра с последующим деблокированием сахарного остатка [73]. 6-О-Метилдаунорубицин (СIII) приготовлен методом гликозилирования, исходя из 6-О-метил-7,11-ди-О-ацетилдауномицинона [73]. Одновременное метилирование даунорубицина (I) как по положениям 6 и 11, так и по положениям 6 и 9 с образованием 6,11-ди-О-метилдаунорубицина (СIV) и 6,9-ди-О-метилдаунорубицина (СV) соответственно приводит к полной потере противоопухолевой активности [57].

Для 11-О-метил- (СVI) и 6-О-метилкарминомицина (СVII) также обнаружено снижение противоопухолевой активности [74], что, по-видимому, связано с уменьшением сродства к нативной ДНК [75].

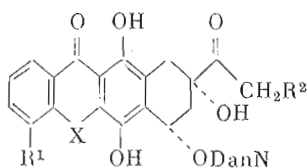
Интересные результаты получены для производных с нитрогруппой в В-кольце: 4-деметокси-6-дезоксидантроноубицина (СVIII) и 4-деметокси-11-дезоксидантроноубицина (СIX). Эти соединения синтезированы гликозилированием соответствующих нитроаглюконов, полученных избирательным нитрованием 4-деметокси-6-дезоксидантроноубицина и 4-деметокси-11-дезоксидантроноубицина. Производные (СVIII) и (СIX) превосходят даунорубицин на модели лейкоза Гросса *in vivo*, а противоопухолевая активность соединения (СIX) в отношении лейкоза Р-388 остается на уровне активности даунорубицина (I) [76].



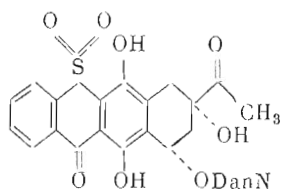
Соединение	R	R ¹	R ²	R ³
СII	CH ₃	CH ₃	H	H
СIII	»	H	CH ₃	»
СIV	»	CH ₃	»	»
СV	»	H	»	CH ₃
СVI	H	CH ₃	H	H
СVII	»	H	CH ₃	»



Соединение	R ¹	R ²	R ³
СVIII	OH	NO ₂	H
СIX	NO ₂	OH	»
СX	H	»	»
СXI	»	»	OH



Соединение	R ¹	R ²	X
СXII	OCH ₃	H	C=NH
СXIII	»	OH	»
СXIV	H	H	S=O



СXV

Число гидроксильных групп в антрациклиновом кольце, по-видимому, существенно не влияет на цитостатическую активность. Многие природные антрациклины, у которых в хромофоре число гидроксильных групп колеблется от 2 до 4, эффективно подавляют рост опухолевых клеток *in vitro* [16, 18]. Методом гликозилирования получены новые производные с одной гидроксильной группой — 4,11-дидезокскарминомицин (СX) и его 14-гидроксипроаналог (СXI), которые обладают активностью на модели опухолевых клеток HeLa [77].

Кольцо С является самой сердцевиной интеркалирующего фрагмента молекулы антрациклиновых антибиотиков, и изменение его хиноидной структуры нежелательно.

Замещением одного из кислородов по положению С-5 иминогруппой в антибиотиках (I) и (II) получены иминоквиноны: 5-иминодаунорубицин (CXII) и 5-иминодоксорубицин (CXIII) [15].

Первое соединение (CXII) легко образуется обработкой даунорубицина (I) аммиаком в метаноле, второе (CXIII) получено из доксорубицина аналогичным путем, но с применением метокситритильной защиты 14-ОН-группы. Необходимость защиты диктуется лабильностью гидроксиметилкарбонильной группы при С-9 в условиях аминирования [15]. 5-Иминодаунорубицин (CXII) обладает широким спектром противоопухолевого действия, некардиотоксичен и в настоящее время испытывается в клинике.

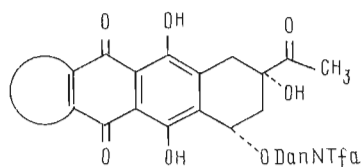
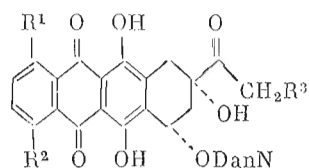
Недавно получена большая группа интересных аналогов по кольцу С, содержащих вместо 5- или 11-С=О-группы сульфоксо- или сульфогруппу, например 4-деметокси-5-сульфоксодаунорубицин (CXIV) и 4-деметокси-11-сульфодаунорубицин (CXV). Эти соединения синтезированы гликозилированием соответствующих агликонов и обладают высокой противоопухолевой активностью в опытах на животных [78].

Кольцо D менее всего доступно для химической модификации антибиотиков (I)—(III), так как введение в ароматическое кольцо заместителей или отщепление их требует жестких условий, при которых антибиотики разрушаются. Поэтому все производные, модифицированные по кольцу D, получают гликозилированием синтетических или полусинтетических агликонов. Однако прогресс в синтезе разнообразных агликонов, а также совершенствование методов гликозилирования за последние 10 лет сделали доступными многие производные, модифицированные по кольцу D и одновременно по другим положениям молекулы антрациклиновых антибиотиков.

Прежде всего это касается высокоактивных соединений с 4-деметоксиагликонами, многообразие которых было продемонстрировано на различных примерах. Наиболее важным препаратом этого ряда следует назвать 4-деметоксидаунорубицин (идарубицин) (CXVI), который используется в клинике для лечения острых лейкозов, может вводиться перорально и в более низких дозах, чем даунорубицин (I) и доксорубицин (II) [14]. По спектру противоопухолевого действия, острой токсичности и способности всасываться через желудочно-кишечный тракт этот препарат очень близок карминомицину (III).

14-Гидроксианалог идарубицина — 4-деметоксидоксорубицин (CXVII), приготовленный из идарубицина (CXVI) аналогично получению доксорубицина (II) из даунорубицина (I), также активен на модели лейкоза Р-388 [14].

Введение атомов хлора или метильных групп в положения 1, 2, 3 и 4 кольца D вызывает снижение противоопухолевой активности [79]. На-



Соединение	R ¹	R ²	R ³
CXVI	H	H	H
CXVII	»	»	OH
CXVIII	F	»	H
CXIX	H	F	»
CXX	F	»	»

Соединение	
CXXI	
CXXII	
CXXIII	

против, введение атомов фтора по положениям 1 и 4 по очереди или одновременно дает 1-фтор-4-деметокси- (СХVIII), 4-фтор-4-деметокси- (СХХ) или 1,4-дифтор-4-деметоксидаунорубидин (СХХ), проявляющие противоопухолевую активность в дозах, близких к таковым для 4-деметоксидаунорубидина (СХVI) [80].

Для модификации кольца D химическим путем возможно также использование ароматических и гетероароматических фрагментов. Например, исходя из синтетических агликонов получены индолсодержащий аналог даунорубидина (СХХI) [81] и два тиофенсодержащих аналога даунорубидина (СХХII) и (СХХIII) [82], которые по цитостатической активности в отношении L1210 *in vitro* сравнимы с доксорубицином.

Заключение

Как следует из приведенных данных, многие типы модификаций агликона не приводят к потере противоопухолевой активности антрациклиновых антибиотиков.

Большинство производных по агликону, имеющих заместители с химически лабильными или биodeградируемыми связями (гидразоны, азиды, сложные эфиры) и обладающих высокой противоопухолевой активностью в эксперименте на животных, можно отнести к депо-формам исходных антибиотиков. Для депо-форм характерно увеличение эффективных лечебных доз. Среди производных такого типа есть препараты широкого спектра действия и с улучшенной фармакокинетикой, а также со сниженной кардиотоксичностью. Некоторые препараты характеризуются улучшением токсикологических и фармакологических свойств.

Модификации иного типа (не депо-формы) чаще вызывают потерю активности. Однако исследования в этом направлении также перспективны, поскольку в случае успешной трансформации молекулы антибиотика более вероятно получить препараты с принципиально новыми свойствами, а именно подавляющие развитие опухолей, резистентных к природным антибиотикам, пригодные для других способов введения, а также обладающие более высокой активностью.

Найдены такие удачные способы химической трансформации антрациклинов (14-гидрокси-, 4-деметокси- и некоторые другие производные), которые дают соединения с более выраженным цитостатическим и противоопухолевым эффектом.

Из полусинтетических аналогов, полученных модификацией агликона, дошли до клинических испытаний и подтвердили свою эффективность 14-валериановый эфир N'-трифторацетилдоксорубидина (AD-32) (XVII), 13-бензоилгидразон даунорубидина (рубидазон) (XLIХ), 5-иминодаунорубидин (СХII) и 4-деметоксидаунорубидин (идарубидин) (СХVI).

Тем не менее доксорубидин (II) и до сегодняшнего дня остается одним из наиболее широко используемых препаратов в онкологии как за рубежом, так и в СССР.

Автор выражает глубокую благодарность проф. М. Н. Преображенской за ценные замечания, высказанные при работе над рукописью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brockmann H., Spöhler E. // *Naturwissenschaften*. 1961. В. 48. S. 716—717.
2. Arcamone F., Cassinelli G., Orezzi P., Mondelli R. // *Tetrahedron Lett.* 1968. V. 30. P. 3353—3356.
3. Бразжикова М. Г., Константинова Н. В., Помазкова В. А., Захаров Б. В. // *Антибиотики*. 1966. Т. 11. № 9. С. 763—767.
4. Arcamone F., Franceschi G., Penco S., Selva A. // *Tetrahedron Lett.* 1968. V. 9. № 30. P. 3349—3352.
5. Бразжикова М. Г., Збарский В. Б., Потапова Н. П., Шейнкер Ю. Н., Власова Т. Ф., Розынов Б. В. // *Антибиотикп.* 1973. Т. 18. № 12. С. 1059—1063.
6. Oki T., Kitamura I., Matsuzawa Y., Shibamoto N., Ogasawara T., Inui T., Nagana-wa H., Takeuchi T., Umezawa H. // *J. Antibiotics*. 1979. V. 32. № 8. P. 810—819.
7. Yoshimoto A., Fujii S., Johdo O., Kubo K., Ishikura T., Naganawa H., Sawa T., Takeuchi T., Umezawa H. // *J. Antibiotics*. 1986. V. 39. № 7. P. 902—909.

8. Brodasky T. F., Reusser F. // J. Antibiotics. 1974. V. 27. № 11. P. 809—813.
9. Nettleton D. E., Brander W. T., Bush J. A., Coon A. B., Moseley J. E., Myllymaki R. W., O'Herron F. A., Schreiber R. H., Vulkano A. L. // J. Antibiotics. 1977. V. 30. № 6. P. 525—529.
10. Wiley P. F., Elrod D. W., Houser D. W., Johnson J. L., Moscovitz A., Pschigoda L. M., Krueger W. C. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 23. P. 4030—4038.
11. Вядро М. М. // Антибиотики и мед. биотехнология. 1987. Т. 32. № 8. С. 611—617.
12. Nakashima H., Yamamoto N., Inouye Y., Nakamura S. // J. Antibiotics. 1987. V. 40. № 3. P. 396—399.
13. Поваров Л. С. // Успехи биол. химии. 1982. Т. 22. С. 225—244.
14. Arcamone F. // Med. Res. Revs. 1984. V. 4. № 2. P. 153—188.
15. Acton E. M. // Cancer Bull. 1985. V. 37. № 4. P. 173—179.
16. Strauss D. G. // Pharmazie. 1987. № 5. P. 289—303.
17. Bouma J., Beijnen J. H., Bult A., Underberg W. J. M. // Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 1986. V. 8. № 2. P. 109—133.
18. Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Противоопухолевые антибиотики. М.: Медицина, 1987.
19. Вядро М. М., Терентьева Т. Г. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. № 5. С. 370—379.
20. Патент Бельгии 731398.
21. Поваров Л. С., Исаева Н. Н., Рубашева Л. М., Олсуфьева Е. Н. // Журн. орган. химии. 1979. Т. 15. С. 1560—1561.
22. Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С., Салимова Е. И., Потапова Н. П. // Антибиотики. 1982. Т. 27. С. 732—735.
23. Олсуфьева Е. Н., Александрова Л. Г., Розынов Б. В., Рубашева Л. М., Потапова Н. П., Поваров Л. С. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. С. 729—735.
24. Ульянова Л. А., Юдина О. И., Тарасова В. Е., Шепелева Н. Г., Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С., Гольдберг Л. Е. // Антибиотики и химиотерапия. 1990. Т. 35. № 2. С. 24—26.
25. Arcamone F., Barbieri W., Franceschi G., Penco S. // Chem. Ind. 1969. V. 51 (8). P. 834—835.
26. Matsumoto T., Ohsaki M., Matsuda F., Terashima S. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. P. 4419—4422.
27. Поваров Л. С., Олсуфьева Е. Н., Исаева Н. Н. // Матер. Всесоюз. совещания «Актуальные проблемы химиотерапии опухолей». Т. 1. Черногородка, 1980. С. 188—192.
28. Israel M., Potti P. G., Seshadri R. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1223—1228.
29. Israel M., Taube D., Seshadri R., Idriss J. M. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1273—1276.
30. Masi P., Suarato A., Giardino P., Bernardi L., Arcamone F. // Farmaco. Ed. sci. 1979. V. 34. P. 907—913.
31. Seshadri R., Israel M., Pegg W. G. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 11—15.
32. Seshadri R., Idriss J. M., Israel M. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1269—1273.
33. Патент ФРГ 2557537.
34. Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С., Салимова Е. И., Волколупова О. П., Макухо Л. В., Гольдберг Л. Е., Шепелева Н. Г., Ульянова Л. А., Тарасова В. Е., Юдина Т. И. // Антибиотики и медицинская биотехнология. 1987. Т. 32. С. 254—259.
35. Horton D., Priebe W. // Antibiotics. 1981. V. 34. № 8. P. 1019—1025.
36. Huffmann D. H., Vachur N. R. // Cancer Res. 1972. V. 32. P. 600—605.
37. Збарский В. Б., Потапова Н. П., Олсуфьева Е. Н., Рубашева Л. М., Бражников М. Г. // Антибиотики. 1980. Т. 25. С. 492—495.
38. Matsumoto T., Ohsaki M., Suzuki M., Kimura Y., Terashima S. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 34. P. 4613—4619.
39. Smith T. H., Fudjiwara A. N., Henry D. W. // J. Med. Chem. 1978. V. 21. № 3. P. 280—283.
40. Cassinelli G., Forenza S., Rivola G., Arcamone F., Grein A., Merli S., Casazza A. M. // J. Natural Products. 1985. V. 48. P. 435—439.
41. Поваров Л. С., Гольдберг Л. Е., Бажанов В. С., Олсуфьева Е. Н., Авербух Л. А., Филиппосьянц С. Т. // Антибиотики. 1981. Т. 26. С. 813—816.
42. Поваров Л. С., Олсуфьева Е. Н., Бажанов В. С., Филиппосьянц С. Т., Шепелева Н. Г., Гольдберг Л. Е., Авербух Л. А. // Антибиотики. 1982. Т. 27. С. 137—140.
43. Поваров Л. С., Гольдберг Л. Е., Тарасова В. Е., Ульянова Л. А., Олсуфьева Е. Н., Шепелева Н. Г., Вертоградова Т. П., Шевнюк Л. А., Юдина О. И., Степанова Э. С. // Матер. Всесоюз. симпозиума «Количественные аспекты химических воздействий в онкологии». Л., 1985. С. 48—49.
44. Поваров Л. С., Бажанов В. С., Авербух Л. А., Гольдберг Л. Е., Тарасова В. Е. // Антибиотики. 1983. Т. 28. № 2. С. 95—98.
45. Поваров Л. С., Ульянова Л. А., Одноралец Е. Н., Олсуфьева Е. Н., Тарасова В. Е., Юдина О. И., Шепелева Н. Г., Севастьянова Т. Ю., Гольдберг Л. Е. // Матер. III Всесоюз. совещания «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Т. 1. Черногородка, 1987. С. 10—14.
46. Эмануэль Н. М., Коновалова Н. П., Дьячковская Р. Ф., Денисова Л. К. // Антибиотики. 1982. Т. 27. № 11. С. 811—815.

47. Тарасова В. Е., Ульянова Л. А., Юдина О. Ю., Гольдберг Л. Е., Поваров Л. С., Олсуфьева Е. И., Бычкова Е. И., Шепелевцева Н. Г. // Антибиотики и химиотерапия. 1990. Т. 35. № 4. С. 21—24.
48. Поваров Л. С., Гольдберг Л. Е., Бажанов В. С., Шепелевцева Н. Г., Вертоградова Н. Г., Авербух Л. А. // Антибиотики. 1981. Т. 26. № 8. С. 620—623.
49. Zbinden G., Belslein A. K., Bachmann E. // Arzneimittel Forsch. // Drug Res. 1984. V. 34 (II). № 10. P. 1298—1301.
50. Brownlee R. T. C., Cacioli P., Chander C. J., Phillips D. R., Scourides P. A., Reiss J. A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986 (9). P. 659—661.
51. Резникова М. И., Дудник Ю. В. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. № 7. С. 508—612.
52. Yen S.-F., Wilson W. D., Pearce S. W., Gabbay E. J. // J. Pharm. Sci. 1984. V. 73. № 11. P. 1575—1579.
53. Potti G., Israel M. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 4. P. 478—481.
54. Itamura K., Odagawa A., Tanabe K., Hayakawa Y., Otake N. // J. Antibiotics. 1984. V. 37. № 1. P. 83—86.
55. Fujii S., Kondo K., Johdo O., Yoshimoto A., Ishikura T., Naganawa H., Sawa T., Takeuchi T., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1986. V. 39. № 3. P. 473—474.
56. Патент Франции 2425447.
57. Zunino F., Casazza A. M., Pratesi G., Formelli F., DiMarco A. // Biochem. Pharmacol. 1981. V. 30. P. 1856—1858.
58. Kimura Y., Matsumoto T., Suzuki M., Terashima S. // J. Antibiotics. 1985. V. 38. P. 1277—1279.
59. Ishizumi K., Ohashi N., Tanno N. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 4447—4485.
60. Патент СССР 867315.
61. DuVernay V. H., Eubanks D., Perales R., Prestayko A. W., Crooke S. T. // Mol. Pharmacol. 1982. V. 21. P. 196—203.
62. Smith T. H., Fujiwara A. N., Henry D. W. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 40—44.
63. Патент США 4591636.
64. Matsumoto T., Ohsaki H., Kimura Y., Terashima S. // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 4605—4612.
65. Патент США 4526960.
66. Патент США 4591636.
67. Penco S., Angelucci F., Vigevani A., Arlandini E., Arcamone F. // J. Antibiotics. 1977. V. 30. № 10. P. 764—769.
68. Dufat-Trinh V. H., Sequin E., Tillequin F., Koch M. // Heterocycles. 1987. V. 26. № 4. P. 879—882.
69. Mitsher L. A., Gill H., Filppi J. A., Wolgemuth R. L. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1277—1281.
70. Tu C. Y. J., Lednicer D. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 5624—5627.
71. Penco S., Angelucci F., Ballabio M., Vigevani A., Arcamone F. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 23. P. 2253—2256.
72. Henry D. W. // Cancer Treat. Rep. 1979. V. 63. P. 845—854.
73. Cassinelli G., DiMatteo F., Forenza S., Ripamonti M. C., Ruggieri D., Vigevani A., Arcamone F. // Farmaco. Ed. sci. 1982. V. 37. P. 501—509.
74. Masi P., Suarato A., Giardino P., Iraci G., Bernardi L., Arcamone F. // Farmaco. Ed. sci. 1980. V. 35. P. 347—351.
75. DuVernay V. H., Patcher J. A., Crooke S. T. // Cancer Res. 1980. V. 40. P. 387—392.
76. Патент Великобритании 2182926 А.
77. Umezawa H., Takahashi Y., Kinoshita M., Naganawa H., Tatsuta K., Takeuchi T. // J. Antibiotics. 1980. V. 33. P. 1581—1585.
78. Европейский патент 0269339 А2.
79. Arcamone F., Bernardi L., Patelli B., Diargino P., DiMarco A., Casazza A. M., Sorenzo C., Pratesi G. // Experientia. 1978. V. 34. P. 1255—1257.
80. Morrow G. W., Swenten J. S., Filppi J. A., Wolgemuth R. L. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 713—719.
81. Tamura Y., Kirihara M., Sasho M., Akai S., Sekihachi J., Okunaka R., Kita Y. // J. Chem. Commun. 1987. № 19. P. 1474—1476.
82. Tamura Y., Kirihara M., Sekihachi J., Okunaka R., Mohri S., Tsugoshi T., Akai S., Sasho M., Kita Y. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. P. 3971—3974.

Поступила в редакцию
12.VI.1989

SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES
OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS MODIFIED
IN THE AGLYCON MOIETY

*Institute of New Antibiotics,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Anthracycline antibiotics widely used, along with their semisynthetic analogues, in human cancer chemotherapy, are O-glycosides having as aglycon 7,8,9,10-tetrahydronaphthacenequinone-5,10-with some hydroxy groups, a side chain at C-9 and sugar(s) residues, usually at C-7. The review includes the most important studies on the chemical modification of the aglycon moiety of daunorubicin, doxorubicin and carminomycine during last ten years.

Activity of the compounds on experimental tumours is described and their structure-activity relationship is discussed.