



ОБЗОРЫ

УДК 577.182.54'17

© 1992 г.

*Е. Н. Олсуфьева***СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА
АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ПО САХАРНОМУ ОСТАТКУ***ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН, Москва*

Обзор охватывает наиболее важные направления химической модификации углеводного фрагмента антибиотиков даунорубидина, доксорубидина, карминомицина и некоторых их аналогов, развивавшиеся последние 10 лет. Рассмотрены основные методологические подходы к синтезу новых производных антрациклиновых антибиотиков, модифицированных по 2', 3', 4' и 6'-положениям сахара, их аналогов и изомеров. Обсуждены противоопухолевые свойства производных с различными типами модификаций, отмечены наиболее ценные аналоги и дана оценка их перспективности.

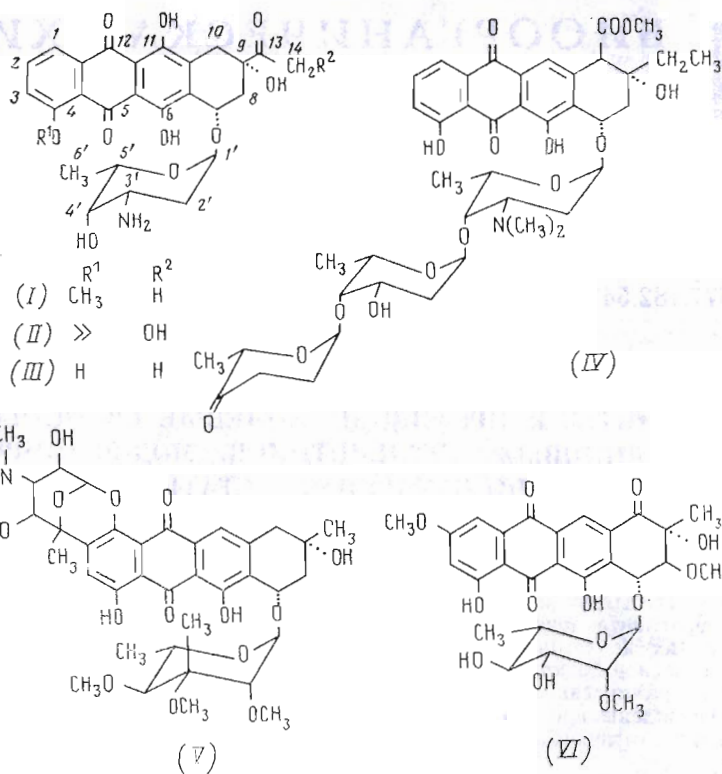
Настоящий обзор посвящен полученным за последнее десятилетие полусинтетическим аналогам антрациклиновых антибиотиков, модифицированным по сахарному остатку. Данная публикация является логическим продолжением недавно вышедшего в журнале «Биоорганическая химия» обзора по химической модификации агликонового фрагмента антрациклиновых антибиотиков [1].

Напомним, что среди природных антрациклинов в онкологической практике применяются даунорубидин (дауномицин, рубомицин) (I), доксорубидин (адриамицин, адриабластин) (II), карминомицин (III) и акларубидин (акладиномицин А) (IV).

Различия в химиотерапевтических свойствах антибиотиков (I)–(III) объясняются, очевидно, различием в агликоновом фрагменте, поскольку сахарный остаток (даунозамин) у них один и тот же. Соединение (IV) отличается от них не только агликоном, но и углеводным фрагментом, который представляет собой трисахаридный заместитель, содержащий последовательно соединенные остатки *L*-родозамина (или *N,N*-диметил-*L*-даунозамина), 2-дезоксид-*L*-фукозы и *L*-цинерулозы. Аминосахарам из антрациклиновых и других антибиотиков посвящены недавно вышедшие обзор и монография [2, 3].

Известны также антрациклиновые антибиотики, содержащие в положении 7 нейтральные сахара: *L*-ногалоузу в ногаламицине (V) [4] и 2-*O*-метил-*L*-рамнозу в стеффимицине (VI) [5].

По мнению большинства исследователей, решающим, но не единственным фактором, определяющим противоопухолевые свойства антрациклинов, является их способность ингибировать синтез нуклеиновых кислот в быстрорастущих клетках опухолей вследствие образования прочного комплекса с матричной ДНК по механизму интеркаляции [6]. Молекулярная модель предполагает встраивание плоского фрагмента агликона антрахинона между параллельными парами нуклеиновых оснований глав-



ным образом за счет гидрофобного стэкинг-взаимодействия; роль сахарного остатка сводится к обеспечению растворимости антибиотика.

Природные антрациклиновые антибиотики по избирательности действия на синтез РНК и ДНК делятся на два класса: 1) соединения, подавляющие синтез РНК и ДНК примерно в равной степени. Это, как правило, антибиотики с одним аминсахарным остатком: (I)–(III); 2) соединения, преимущественно подавляющие синтез РНК. Эти антибиотики обычно имеют трисахаридную ветвь, например акларубидин (IV). Таким образом, в проявлении биологической активности антрациклиновых антибиотиков углеводный фрагмент играет очень важную роль, и химической трансформации сахарного остатка уделяется не меньше внимания, чем трансформации агликонового фрагмента.

Для приготовления новых производных по углеводному остатку применяются два методологических подхода: химическая модификация без расщепления гликозидной связи и синтез путем гликозилирования. Полученные аналоги можно условно разделить на пять основных групп: 1) производные по 3'-аминогруппе; 2) производные по 4'- и 3',4'-атомам; 3) производные по 2'- и 6'-атомам; 4) производные других сахаров; 5) псевдогликозидные производные.

Производные по 3'-аминогруппе

В ранних работах по механизму действия антрациклиновых антибиотиков группы даунорубидина (1-го класса) большое значение придавалось аминогруппе как фактору, стабилизирующему взаимодействие антрахинонового ядра с ДНК за счет образования ионной связи между положительно заряженной аминогруппой и отрицательно заряженной фосфатной группой сахарофосфатного остова. Вскоре, однако, на примере N-ацетил-

даунорубицина (VII) и других N-ацилпроизводных ([7], с. 447) было показано, что, несмотря на сильное снижение средства этих соединений к ДНК, противоопухолевая активность аналогов такого же типа довольно высока. То, что аминогруппа не обязательна для проявления активности, демонстрируют природные антрациклиновые антибиотики, не содержащие аминогруппы в 3'-положении: ногаламицин (V) [4] и стеффимицин (VI) [5], а также многие полусинтетические производные, например 3'-дезамино-3'-гидроксидаунорубидин и его аналоги [1].

Недавно было показано, что N-ацетилдоксорубидин (VIII), N-трифтор-ацетилдоксорубидин (IX), а также некоторые другие N-ацильные производные, проявляющие противоопухолевые свойства, как и родительские антибиотики (I) и (II), способны ингибировать активность фермента топоизомеразы II и тем самым нарушать матричную активность ДНК, что и приводит к торможению роста опухоли ([7], с. 447).

Характер и размер N-ацильной группы также имеют значение. Так, например, для N-ацилпроизводных доксорубидина (X), содержащих перфторалкановые кислоты [8], с увеличением длины радикала ($n=0 \rightarrow 2$) снижается способность ингибировать активность топоизомеразы II и одновременно уменьшается противоопухолевая активность ([7], с. 447).

При модификации антрациклиновых антибиотиков часто для блокирования NH_2 -группы используется трифторацетильная защита.

Взаимодействием антибиотиков (I) — (III) в форме основания с активированными производными муравьиной и уксусной кислот были приготовлены N-формилдаунорубидин (XI), N-формилкарминомицин (XII) [9] и N-ацетилкарминомицин (XIII) [10]. Соединения (VII), (XI) и (XII) обнаружены также в природных антибиотических комплексах даунорубидина и карминомицина [9, 11].

Заметная противоопухолевая активность в опытах *in vivo* отмечена и для N-ацилпроизводных даунорубидина, имеющих остатки еще более объемных и липофильных арахидоновой кислоты (XIV) [12], жирных кислот C_8 , C_9 и C_{16} (XV) и изоникотиновой кислоты (XVI) [13]. Было показано также, что отщепление N-ацильных групп от этих производных в организме животных не происходит.

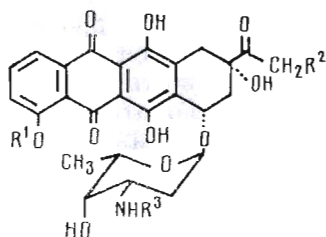
Другие простые N-ацильные соединения получены действием N-метилизоцианата или N-этилтиоизоцианата на антибиотики (I) — (III): N-метилкарбамоильные производные доксорубидина (XVII) и карминомицина (XVIII) и N-этилтиокарбамоильные производные даунорубидина (XIX) и доксорубидина (XX). На основе соединений (XVII) и (XVIII) приготовлены также их нитрозоаналоги (XXI) и (XXII) соответственно, а из соединения (XIX) — его S-метилтиуроциановая соль (XXIII).

Производные (XVII) — (XIX) и (XXIII) не обнаружили высокой противоопухолевой активности в опытах *in vivo*, а нитрозосоединения (XXI) и (XXII) также не продемонстрировали увеличения активности [14, 15].

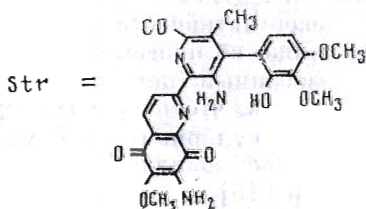
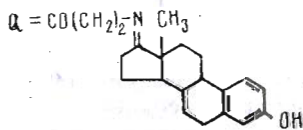
Нереализованный потенциал нитрозометилмочевин (XXI) и (XXII) объясняется тем, что их распад приводит не к алкилированию ДНК, а к внутримолекулярному карбамоилированию соседней 4'-ОН-группы с образованием оксазолидин-2-онов, конденсированных с даунозамином по 3'C—4'C-связи [15].

Поскольку N-ацилпроизводные плохо растворимы в воде, более перспективно получать их водорастворимые депо-формы, например вводить в агликон радикалы с карбоксильной или аминогруппой в положении С13 или С14 [14, 16].

Относительная простота образования N-ацильной связи была использована для получения различных конъюгатов, содержащих антрациклиновые антибиотики. Так, были получены: фотоактивный аналог — N-азидобензоилдаунорубидин (XXIV) [17], конъюгат даунорубидина с эст-



	R ¹	R ²	R ³
(VII)	CH ₃	H	COCH ₃
(VIII)	»	OH	»
(IX)	»	»	COCF ₃
(X)	»	»	CO(CF ₂) _n CF ₃ , n = 1, 2
(XI)	»	H	CHO
(XII)	H	»	»
(XIII)	»	»	COCH ₃
(XIV)	CH ₃	»	CO(CH ₂) ₃ (CH ₂ CH=CH) ₄ (CH ₂) ₄ CH ₃
(XV)	»	»	CO(CH ₂) _n CH ₃ , n = 6, 7, 14
(XVI)	»	»	CO-
(XVII)	»	OH	CONHCH ₃
(XVIII)	H	H	»
(XIX)	CH ₃	»	CSNHCH ₂ CH ₃
(XX)	»	OH	»
(XXI)	»	»	CON(NO)CH ₃
(XXII)	H	H	»
(XXIII)	CH ₃	»	CS ⁺ (CH ₃)NCH ₂ CH ₃
(XXIV)	»	»	CO-
(XXV)	»	»	Q
(XXVI)	»	»	Str
(XXVII)	»	OH	»
(XXVIII)	H	H	»
(XXIX)	CH ₃	»	H-Ala
(XXX)	H	»	»
(XXXI)	CH ₃	»	H-Leu-
(XXXII)	H	»	»
(XXXIII)	CH ₃	»	-COCH(NH ₂)CH ₂ --N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂
(XXXIV)	»	»	H-Lys-
(XXXV)	»	»	H-Arg-
(XXXVI)	»	»	H-Ala-Leu-
(XXXVII)	»	»	H-Leu-Leu-
(XXXVIII)	»	»	H-Leu-Ala-
(XXXIX)	»	»	BSA-Leu-Ala-Leu-
(XL)	»	»	BSA-Ala-Leu-Ala-Leu-



роном (XXV) [18], а также конъюгаты соответственно даунорубидина, доксорубидина и карминоцидина с другим противоопухолевым антибиотиком стрептонигрином (брунеомицином) (XXVI)–(XXVIII) [19]. Полученные соединения (XXIV)–(XXVIII) оказались нерастворимыми в воде и неактивными как противоопухолевые агенты.

Для образования сшивок между антрациклиновыми антибиотиками и другими фармакофорами предпочтительнее использование спейсеров с гидрофильными группами, например *цис*-аконитовой кислоты или полиглутаминовой кислоты. Таким способом были получены конъюгаты антрациклиновых антибиотиков с моноклональными антителами, специфичными к антигенам опухолевых клеток [20].

Способам пришивки антрациклиновых антибиотиков к биополимерам придается большое значение [21, 22]. Перспективно использование также пептидных и гликопептидных мостиков [23, 24], поскольку такие препараты в воде хорошо растворимы. Кроме того, можно ожидать, что в организме животных амидная связь, соединяющая антибиотик с аминоацильным остатком, будет расщепляться аминопептидазами.

Способы получения *N*-аминоацил- или *N*-пептидилпроизводных даунорубина и карминомицина достаточно хорошо разработаны [10, 23, 25, 26]. Лучшие результаты получены с применением методов *N*-карбоксихидридов и активированных эфиров. В качестве блокирующих NH_2 -группу использованы *Fmoc*-, *Tt*- и *NPS*-защиты.

Приготовлены *N*-аминоацилпроизводные с нейтральными, липофильными, основными и кислыми остатками аминокислот, среди них: *N*-Ala-производные даунорубина (XXIX) и карминомицина (XXX), *N*-Leu-производные даунорубина (XXXI), его *D*-изомера и карминомицина (XXXII), *N*-*D,L*-сарколизилдаунорубин (XXXIII)*, *N*-Lys-даунорубин (XXXIV), *N*-Arg-даунорубин (XXXV), а также дипептидные производные, несущие остатки липофильных аминокислот, например *N*-Ala-Leu- (XXXVI), *N*-Leu-Leu- (XXXVII) и *N*-Leu-Ala-даунорубин (XXXVIII).

Изучение противоопухолевого действия на модели лейкоза мышей L-1210 показало, что для соединений (XXIX), (XXXIV), (XXXV) и (XXXVIII) активность сохраняется на уровне, близком исходному антибиотику (I). В то же время для Leu-производного (XXXI) или дипептидных производных (XXXVI), (XXXVII) с ацилом, присоединенным через остаток этой аминокислоты, активность существенно превышает активность даунорубина (I) [27].

Токсичность изученных препаратов (XIX)–(XXVIII) снижена по сравнению с исходными антибиотиками (I) и (III). Для аналогов карминомицина с остатками Ala и Leu отмечена отсроченная токсичность [28]. *N*-*D,L*-Сарколизилдаунорубин в воде нерастворим.

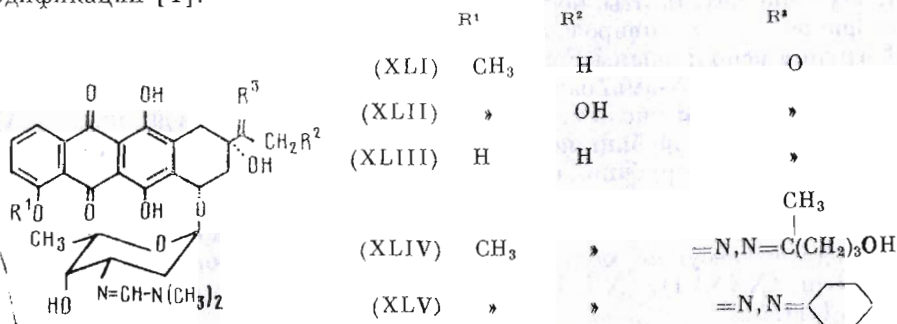
Противоопухолевая активность соединений (XXIX), (XXXI) и (XXXIV)–(XXXVIII) коррелирует со степенью освобождения даунорубина в организме животных под действием лизосомальных ферментов [27]. Соединение же (XXXI), у которого остаток лейцина имеет *D*-конфигурацию, ферментостабильно и в этих тестах неактивно.

На основании приведенных данных можно предположить, что аналоги антрациклиновых антибиотиков, содержащие остатки некоторых белковых аминокислот *L*-ряда или дипептиды на их основе, являются биодеградируемыми депо-формами исходных антибиотиков. Такое их свойство было использовано для создания лизосомотропных конъюгатов даунорубина с бычьим сывороточным альбумином (BSA), присоединенным через ди-, три- или тетрапептидный мостик ([29], с. 3). Наилучшие результаты получены для конъюгатов с три- или тетрапептидами (XXXIX) и (XL), построенными из чередующихся остатков Leu и Ala, присоединенных к аминокгруппе даунорубина через остаток Leu.

* Во всех случаях, где не указано, аминокислота имеет *L*-конфигурацию; сарколизин — 4-[бис(2-хлорэтил)амино]-*D*, *L*-фенилаланин.

В настоящее время за рубежом ведутся предклинические испытания различных типов конъюгатов антрациклиновых антибиотиков с моноклональными антителами, специфичными к антигенам некоторых видов опухолей человека [20].

Высокую активность и достаточно широкий спектр противоопухолевого действия в экспериментах на животных обнаружили соединения с другим типом модификации: 3'-дезамино-3'-диметилформаминопроизводные даунорубина (XLI), доксорубина (XLII) и карминомицина (XLIII), образующиеся при взаимодействии антибиотиков (I) — (III) с диметилацеталем диметилформамида [30]. Из соединения (XLI) получены также 13-(5-гидроксипентилиден-2)гидразон (XLIV) и 13-диглогексилденгидразон (XLV) [31]. Противоопухолевая активность дважды модифицированных соединений (XLIV) и (LV) оказалась ниже активности аналогов, имеющих в молекуле даунорубина лишь одну из указанных модификаций [1].



За счет вводимой диметиламиногруппы соединения (XLI) — (XLV) могут образовывать водорастворимые соли с соляной кислотой. Эти производные, по-видимому, являются депо-формами исходных антибиотиков, поскольку C=N-связь основания Шиффа достаточно лабильна и может подвергаться гидролизу.

Основания Шиффа в подавляющем большинстве случаев являются промежуточными соединениями при получении производных 3'-N-алкильного типа. Связи N-алкильного типа и типа основания Шиффа широко применяются для присоединения антибиотиков (I) и (II) к биополимерам [20].

Среди природных антрациклиновых антибиотиков часто встречаются N,N-диметилированные соединения. Например, акларубин содержит сахар L-родозамин, или N,N-диметил-L-даунозамин. Эти N-метильные группы последовательно могут быть удалены фотоллизом [32].

Первые простейшие N-алкилпроизводные были получены еще на ранних этапах исследований химической трансформации антрациклиновых антибиотиков, и интерес к ним не пропадает до сих пор. Это связано с тем, что N-алкилирование, как правило, не приводит к потере противоопухолевой активности, а в ряде случаев усиливает или расширяет спектр противоопухолевого действия. Как будет показано ниже, для некоторых N-алкилпроизводных отмечена эффективность в отношении резистентных к доксорубину опухолевых клеток, а также снижение кардиотоксичности и мутагенности.

N-Алкилирование обычно увеличивает липофильность антибиотиков и при этом, как правило, лишь незначительно изменяет основность аминогруппы антибиотиков.

Так, при действии на даунорубин (I) и доксорубин (II) ацетоксусной кислоты, ее метилового эфира или ацетилацетона образуются

Противоопухолевая активность производных антрациклиновых антибиотиков по 3'-аминогруппе

Соединение	Лейкоз мышей L1210	Лимфосаркома мышей ЛЮ-1	Литературный источник
	Т/С, % *	ХТИ **	
Даунорубидин (I)	220 (15)		50
Доксорубидин (II)	166 (5)	3,56 (21)	30
Карминомицин (III)	233 (2,7)	2,2 (12,15)	50
N-Трифторацетилдоксорубидин (IX)	581 (20)	3,2 (3,4)	50
N-Пентафторпропионилдоксорубидин (X, n = 1)	472 (50)		39
N-Аланилдаунорубидин (XXIX)	161 (66)		8
N-Лейцилдаунорубидин (XXXI)	>325 (46)		8
N-Аланиллейцилдаунорубидин (XXXVI)	293 (60)		23
N-Лейциллейцилдаунорубидин (XXXVII)	310 (60)		23
N-Лейцилаланилдаунорубидин (XXXVIII)	189 (60)		23
N-[BSA-(N-лейцилаланиллейцил)]даунорубидин (XXXIX)	>311 (7,5) ***		29
N-[BSA-(N-аланиллейцил) ₂]даунорубидин (XI)	>311 (7,5) ***		29
3'-Дезамино-3'-диметилформамидинодаунорубидин (XLI)		2,3	30
3'-Дезамино-3'-диметилформамидинодоксорубидин (XLII)		2,5	30
3'-Дезамино-3'-диметилформамидинокарминомицин (XLIII)		2,64	30
13-(5-Гидроксипентилиден-2)гидразон 3'-дезамино-3'-диметилформамидинодаунорубидина (XLIV)	125 (32)		31
13-(Циклогексилиден-2)гидразон 3'-дезамино-3'-диметилформамидинодаунорубидина (XLV)	128 (20)		31
N-(1-Карбометоксипропен-1-ил-2)даунорубидин (XLVII)	130 (25)		33
N-(1-Ацетилпропен-1-ил-2)доксорубидин (XLIX)	160 (12,5)		33
N-(D-Глюкоз-1-ил)даунорубидин (L)	140 (20)		34
N-[1-Дезокси-4-(β-D-глюкопиранозил)-D-фруктоз-1-ил]даунорубидин (LII)	156 (20)		34
N-(2,3-Изопропилидедиоксипропил)даунорубидин (LIV)	222 (16)		37
N-(2,3-Циклогексилидедиоксипропил)даунорубидин (LV)	246 (16)		37
N-Этилдаунорубидин (LVIII)		2,2 (87,5)	39
N-Этилкарминомицин (LIX)		2,2 (11,5)	39
N-Этил-13-(R, S)-дигидродаунорубидин (LX)		4,1 (150)	39
N-Этил-13-(R, S)-дигидрокарминомицин (LXI)		2,7 (11,0)	39

* Т/С — отношение продолжительности жизни получавших препарат животных (Т) к продолжительности жизни животных в контроле (С). В скобках приведена оптимальная однократная ежедневная доза (мг/кг) при внутрибрюшинном введении в течение 9 дней.

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

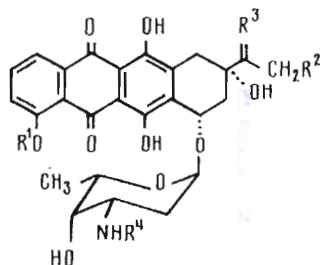
*** В пересчете на даунорубидин.

соответствующие енамины (XLVI)–(XLIX) [33]. Наиболее высокая противоопухолевая активность была отмечена для N-(1-ацетилпропен-1-ил-2)доксорубина (XLIX).

Конденсацией различных моно- и дисахаридов со свободной альдегидной группой (например, D-глюкозы, D-мальтозы) по 3'-аминогруппе даунорубина были получены N-гликозиды даунорубина (L)–(LII). При этом нестабильный N-(D-глюкоз-1-ил)даунорубин (L) образовывался при взаимодействии D-глюкозы с антибиотиком (I) в форме свободного основания. Если же реакцию проводили при катализе уксусной кислотой, то в результате перегруппировки Амадори происходило образование стабильного N-(1-деокси-D-фруктоз-1-ил)даунорубина (LI) [34]. Аналогично из D-мальтозы и даунорубина (I) получили [1-деокси-4-(β-D-глюкопиранозил)-D-фруктоз-1-ил]даунорубин (LII). Производные (L) и (LII) показали высокую противоопухолевую активность, сравнимую с активностью даунорубина.

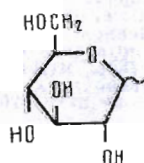
В условиях реакции восстановительного алкилирования антрациклиновых антибиотиков (I)–(III) через основание Шиффа по Борху с цианборгидридом натрия образуются преимущественно N,N-диалкильные производные, если используются низшие альдегиды или кетоны, и N-моноалкильные производные при действии альдегидов или кетонов с объемными заместителями ([35], с. 119; [36, 37]). N-Моноалкильные производные можно также преимущественно получать при использовании вместо цианборгидрида натрия боргидрида натрия [38]. Такими путями из соответствующих антибиотиков и альдегидов или кетонов синтезированы N-бензил-14-O-валерилдоксорубин (AD-198) (LIII) [36], N-(2,3-изопропилдендиокси)пропил- (LIV) и N-(2,3-циклогексилдендиокси)пропил-13-дезокскарминоцин (LV) [37], N-циклогексил- (LVI) и N-(тетрагидропиран-4-ил)даунорубин (LVII) ([35], с. 119), а также N-этилдаунорубин (LVIII) и N-этилкарминоцин (LIX) [38].

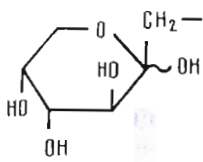
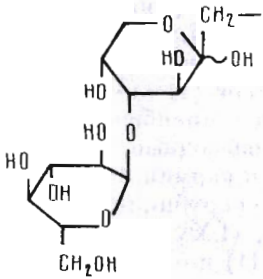
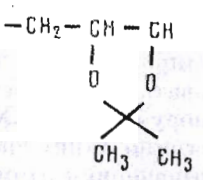
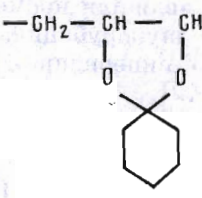

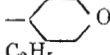
В условиях восстановительного алкилирования 13-C=O-группа антибиотиков (I)–(III) также частично восстанавливается и в качестве примесей обычно образуются соответствующие 13-(R,S)-дигидропроизводные. Например, при получении соединений (LVIII) и (LIX) были выделены также их 13-(R,S)-дигидропроизводные (LX) и (LXI).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(XLVI)	CH ₃	H	O	—C(CH ₃)=CHCOOH
(XLVII)	»	»	»	—C(CH ₃)=CHCOOCH ₃
(XLVIII)	»	»	»	—C(CH ₃)=CHCOCH ₃
(XLIX)	»	OH	»	—C(CH ₃)=CHCOCH ₃

(L)	»	H	»	
-----	---	---	---	--



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(LI)	CH ₃	H	O	
(LII)	»	»	»	
(LIII)	»	OCO(CH ₂) ₃ CH ₃	»	-CH ₂ C ₆ H ₅
(LIV)	H	H	H ₂	
(LV)	»	»	»	
(LVI)	CH ₃	»	O	
(LVII)	»	»	»	
(LVIII)	»	»	»	C ₂ H ₅
(LIX)	H	»	»	»
(LX)	CH ₃	»	H, OH	»
(LXI)	H	»	»	»

Ранее уже отмечалось, что введение одной или двух бензильных групп в молекулы антибиотиков (I) или (II) дает соединения с высокой противоопухолевой активностью ([35], с. 119). Модифицированное N-бензилпроизводное (LIII) также проявило высокую противоопухолевую активность в эксперименте на животных и перспективно для дальнейших исследований [36].

Производные (LIV) и (LV) с циклами неароматического характера, но присоединенные через метиленовый мостик обладают высокой противоопухолевой активностью. В то же время аналоги (LVI) и (LVII), имеющие циклический радикал, присоединенный непосредственно к аминогруппе антибиотика, малоэффективны в отношении лейкоза мышей P388.

Снижение токсичности у N-этилпроизводных, особенно у соединений

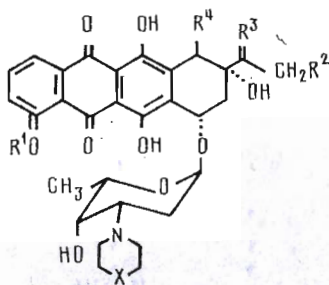
(LVIII) и (LX), не приводит к заметной потере противоопухолевой активности на модели лимфаденоза мышей ЛИО-1 [39], а соединение (LX) терапевтически превосходит исходный антибиотик (I).


Большое внимание за последние годы привлечено к циклоалкильным аналогам, содержащим вместо первичной аминогруппы пиперидиновый или морфолиновый цикл: изучено влияние некоторых заместителей в этих циклах на противоопухолевую активность и другие биологические свойства.

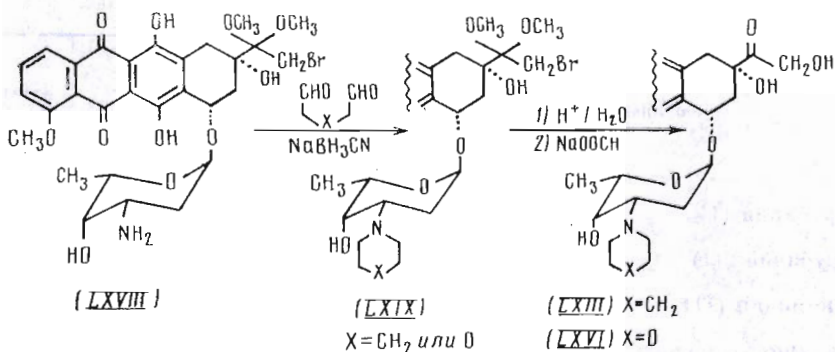
N-Циклоалкильные аналоги получают либо восстановительным алкилированием антрациклиновых антибиотиков с помощью диальдегидов в присутствии цианборгидрида натрия, либо алкилированием соответствующими α,ω -диодалкилпроизводными в присутствии триэтиламина. Исходя из антибиотиков (I) — (III) и соответственно глutarового или гликолевого диальдегидов с цианборгидридом натрия приготовлены: 3'-дезамино-3'-пиперидинопроизводные даунорубицина (LXII), доксорубицина (LXIII) ([35], с. 119) и карминомицина (LXIV) [40], 3'-дезамино-3'-морфолинопроизводные даунорубицина (LXV) и доксорубицина (LXVI) [41]. Соединения (LXV), (LXVI) и (LXVII) приготовлены также исходя из антибиотиков (I) — (III) и бис-(2-иодэтилового) эфира [42].

В условиях восстановительного алкилирования во всех случаях отмечено образование побочных 13-(R,S)-дигидропроизводных соответствующих N-циклоалкильных аналогов ([35], с. 119, [41]).

Для предотвращения потерь из-за побочной реакции в случае получения N-алкилпроизводных доксорубицинов (LXIII) и (LXVI) предложено алкилировать не дорогостоящий доксорубицин (II), а 13-диметилкetalь 14-бромдаунорубицина (LXVIII) с последующим удалением у полученных 3'-дезамино-3'-циклоалкилпроизводных (LXIX) 13-C-O-защитной группы и замещением атома брома на гидроксигруппу (схема 1). Синтон (LXVIII) является промежуточным продуктом при синтезе доксорубицина (II) из даунорубицина (I). Аналогично получают соответствующие 3'-дезамино-3'-пиперидино- (LXX) и морфолино-14-гидроксикарминомицин (LXXI) [40].



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
(LXII)	CH ₃	H	O	H	CH ₂
(LXIII)	»	OH	»	»	»
(LXIV)	H	H	»	»	»
(LXV)	CH ₃	»	»	»	O
(LXVI)	»	OH	»	»	»
(LXVII)	H	H	»	»	»
(LXVIII)	CH ₃	Br	(OCH ₃) ₂	»	NH ₂ вместо N  X
(LXIX)	»	»	»	»	CH ₂ или O
(LXX)	»	OH	O	»	CH ₂
(LXXI)	»	»	»	»	O
(LXXII)	»	H	H ₂	»	»
(LXXIII)	»	»	»	OH	»
(LXXIV)	»	»	O	H	CHOCH ₃
(LXXV)	»	»	»	»	C(CH ₂ OCH ₃) ₂



Замещение 3'-аминогруппы на морффолиновое и особенно на пиперидиновое кольцо приводит к более высокой избирательности в подавлении синтеза РНК по сравнению с подавлением синтеза ДНК. Таким образом, не только природные антрациклиновые антибиотики, но и некоторые полусинтетические N-циклоалкильные производные относятся ко 2-му классу антрациклиновых антибиотиков. Для многих N-циклоалкилпроизводных характерно снижение мутагенности ([35], с. 119).

Как видно из данных по противоопухолевой активности (табл. 2), циклоалкильные производные даунорубидина и доксорубидина (LXII), (LXIII), (LXV), (LXVI) проявляют высокую противоопухолевую активность в отношении лейкоза мышей Р 388 ([35], с. 119, [41]). Производные карминомицина (LXIV) и (LXVII), а также упомянутое производное даунорубидина (LXII) менее эффективны, чем исходные антибиотики в отношении лимфаденоза мышей (штамм ЛЮО-1)*. В то же время противоопухолевая активность на той же модели аналога — 3'-дезамино-3'-морфолино-14-гидроксикарминомицина (LXXI) оказалась на уровне антибиотика (III). Следовательно, изученные соединения не превосходят по противоопухолевой активности исходные антибиотики (I) — (III).

Для других природных антрациклиновых антибиотиков: 13-дезокскарминомицина и 10-гидрокси-13-дезокскарминомицина (оксауномицина) — введение морфолинового цикла приводит к соединениям (LXXII) и (LXXIII) с существенно увеличенной противоопухолевой активностью [43].

Противоопухолевый эффект наблюдается при различных способах введения: внутривенном, внутривенном, пероральном. Соединение (LXXIII) способно преодолевать гематоэнцефалический барьер. Производные эффективно угнетают рост опухолевых клеток лейкоза Р 388, резистентных к доксорубидину (II), менее кардиотоксичны и перспективны для дальнейшего изучения.

Введение метоксигрупп в пиперидинопроизводное (LII), приводящее к 3'-дезамино-3'-(4-метоксипиперидино) — (LXXIV) и 3'-дезамино-3'-(4,4-диметоксипиперидино)даунорубидину (LXXV), увеличивает противоопухолевую активность ([35], с. 119). У пиперидинопроизводных и исходных антибиотиков цитостатическая активность и острая токсичность близки.

Аналоги 3'-дезамино-3'-морфолинового типа с заместителями в морфолиновом ядре могут быть получены из диальдегидов, которые легко приготовить периодатным расщеплением различных гликозидов. Так, например, периодатное окисление метилгликозидов арабинозы, глюкозы или

* Данные получены в лаборатории химиотерапии ВНИИНА АМН СССР.

Противоопухолевая активность 3'-N-циклоалкилпроизводных

Соединение	Лейкоз мышей Р 388	Лимфосаркома мышей ЛНО-1	Литературный источник
	T/C, % *	X ₅₀ **	
Даунорубидин (I)	183 (12)	3,56 (21)	50 30
Доксорубидин (II)	238 (2,0)	2,2 (12,1)	50 39
Карминомицин (III)	356 (2,7)	3,2 (3,4) 1,5 ^{3**}	50 39 35, с. 119
3'-Дезамино-3'-пиперидинодаунорубидин (LXII)	177 (6,2)		35, с. 119
3'-Дезамино-3'-пиперидинодоксорубидин (LXIII)	158 (9,4)		35, с. 119
3'-Дезамино-3'-морфолинодаунорубидин (LXV)	155 (0,25)		41
3'-Дезамино-3'-морфолинодоксорубидин (LXVI)	185 (0,05)		41
3'-Дезамино-3'-морфолинокарминомицин (LXVII)		1,8 ^{3**}	
3'-Дезамино-3'-морфолино-14-гидроксикарминомицин (LXXI)		3,0 ^{3**}	
3'-Дезамино-3'-морфолино-13-дезоксокарминомицин (LXXII)	218 (4)		42
3'-Дезамино-3'-морфолино-10-гидрокси-13-дезоксокарминомицин (LXXIII)	>246 (2)		42
3'-Дезамино-3'-(4-метоксипиперидино)даунорубидин (LXXIV)	199 (6,2) ^{4*}		35, с. 119
3'-Дезамино-3'-(4,4-диметоксиметилпиперидино)даунорубидин (LXXV)	212 (12,5) ^{4*}		35, с. 119
3'-Дезамино-3'-(2-метоксиморфолино)доксорубидин (LXXVI)	295 (0,15)		44
3'-Дезамино-3'-(3-цианоморфолино)даунорубидин (LXXIX)	175 (0,25)		41
3'-Дезамино-3'-(3-цианоморфолино)доксорубидин (LXXX)	262 (0,0012)		41

* См. примечание к табл. 1.

** См. примечание к табл. 1.

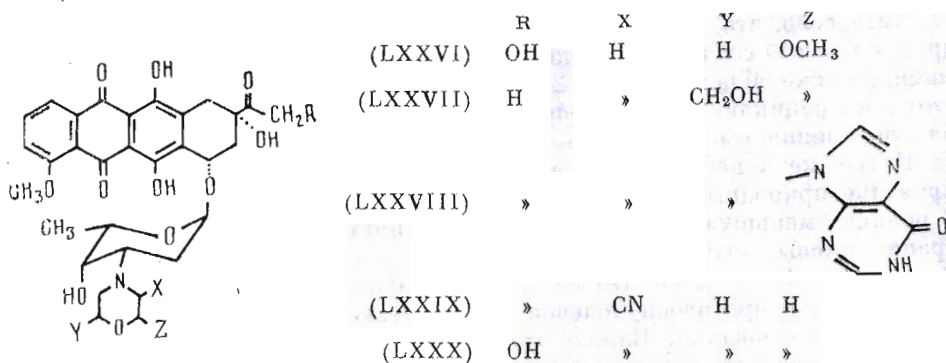
*** Данные для соединений получены в отделе химиотерапии ВНИИНА АМН СССР.

**** Лейкоз мышей L1210.

остатка рибозы в инозине с последующим восстановительным алкилированием аминогруппы антибиотиков (I) или (II) дает соответствующие производные: 3'-дезамино-3'-(2-метоксиморфолино)доксорубидин (LXXVI), 3' - дезамино - 3' - (2 - метокси - 6-гидроксиметилморфолино) даунорубидин (LXXVII) [44] и 3'-дезамино-3'-[2-(гипоксантил-9)-6-гидроксиметилморфолино-N⁴]даунорубидин (LXXVIII) [45]. Из перечисленных производных противоопухолевой активностью обладает только соединение (LXXVI).

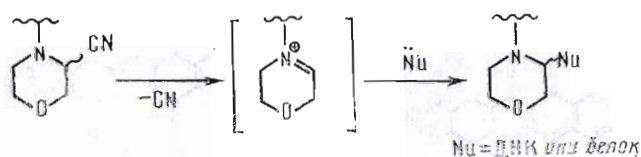
Для многих производных даунорубидина, доксорубидина и карминомицина морфолинового ряда отмечено увеличение цитостатического действия и острой токсичности для мышей по сравнению с антибиотиками (I) и (II) примерно на порядок. Однако для морфолинопроизводного 10-гидрокси-13-дезоксокарминомицина (LXXIII), наоборот, цитостатическое действие по сравнению с исходным антибиотиком (оксауномицином) снижается на порядок [46], что можно объяснить понижением сродства к ДНК.

Уменьшение цитостатического действия и острой токсичности отмечено также и у морфолинопроизводного с объемным заместителем гипоксантином (LXXVIII) [45].



Наиболее удивительные результаты были получены при введении в положение 3 морфолинового цикла соединений (LXV) и (LXVI) цианогруппы. Оказалось, что 3'-дезамино-3'-(3-цианоморфолино)даунорубицин (LXXIX) и -доксорубицин (LXXX) обнаруживают на 2 порядка более высокую цитотоксическую активность и острую токсичность [41]. Соединения (LXXIX) и (LXXX) образуются как побочные продукты при синтезе производных (LXV) и (LXVI) соответственно в присутствии цианборгидрида натрия. Эти производные очень липофильны и нерастворимы в воде из-за низкой основности атома азота морфолинового цикла, имеющего в 3-положении электроноакцепторную циангруппу. Высокая токсичность и цитотоксичность объясняются иным механизмом действия: способностью образовывать сшивки за счет алкилирующего действия высокоактивного катиона, образующегося в результате отщепления циангруппы (схема 2) [47].

Схема 2



В условиях реакции восстановительного алкилирования или циангидридного синтеза и с помощью иодалкильных производных была получена также целая серия различных моно- и диалкильных производных ациклического или трициклического (4,5-оксазолинового) типа с циангруппой в α -положении к азоту ([7], с. 55, [48]). Из них были приготовлены, кроме того, некоторые продукты превращений в кислой среде ([7], с. 55), но ни одно из них не обнаружило такой высокой цитостатической активности, как 3'-дезамино-3'-(3-цианоморфолино)доксорубицин (LXXX), хотя некоторые аналоги обладали противоопухолевой активностью, не уступающей активности доксорубицина (II).

Обнадеживающие результаты дали испытания цианпроизводных (LXXIX) и (LXXX) в отношении резистентных к доксорубину моделей

лейкоза мышей Р 388. Производное (LXXX) не обнаружило кардиотоксического действия. Однако спектр его противоопухолевого действия на различные экспериментальные опухоли оказался уже, чем у доксорубина (II) [41].

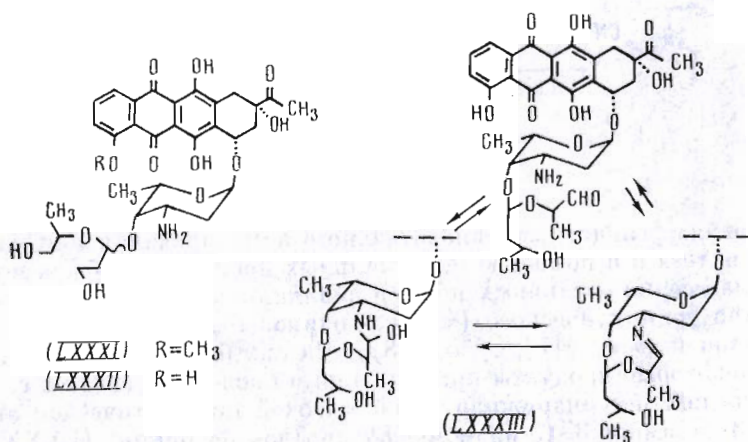
Интересно, что антибиотики с противоопухолевыми свойствами, но из других классов соединений, такие, как сафрамицин А и цианнафтиридиномицин, также обладающие на 2 порядка большей токсичностью, чем известные антрациклиновые антибиотики, аналогично активируются благодаря отщеплению имеющейся у них циангруппы [4].

И все же в перспективе заманчиво использовать в онкологической практике природные или полусинтетические препараты, имеющие на 2—3 порядка меньшую дозировку, чем применяемые в настоящее время антрациклиновые антибиотики (I) — (III).

Из табл. 1 и 2 видно, что многие производные N-алкильного типа обладают высокой противоопухолевой активностью и перспективны для дальнейших исследований. Важно отметить, что N-алкилирование аналогов, модифицированных одновременно и по агликоновой части (C13, C14), с образованием, например, соединений (LIII), (LX), (LXXI) — (LXXIII) также дает хорошие результаты.

Производные по 4'- и 3',4'-группам

На примере природных антрациклиновых антибиотиков известно, что присутствие заместителей в положении 4' может резко менять цитостатические и противоопухолевые свойства антибиотиков. Так, например, входящие соответственно в состав даунорубинового и карминомицинового комплексов баумицины А₁ и А₂ (LXXXI) [41] и карминомицины II и III (LXXXII) [49] содержат изомеры псевдогликозида — остатка разомкнутой по С3—С4-связи 2-дезоксифукозы. Другой компонент карминомицинового комплекса — барминомицин (LXXXIII) — содержит в 4'-радикале альдегидную группу ([7], с. 103), которая легко вступает в реакцию с 3'-аминогруппой, давая смесь бициклических α-гидроксиамина и енимина. Таким образом, барминомицин (LXXXIII) существует в виде равновесной смеси, состоящей из трех соединений:



Оказалось, что эти природные антрациклины, содержащие в 4'-положении заместители, обладают достаточно высокой противоопухолевой ак-

Противоопухолевая активность производных по 4'- и 3',4'-группам

Соединение	Лейкоз мышей P 388	Лейкоз мышей L1210	Литератур- ный источник
	T/C, % *	T/C, %	
Даунорубицин (I)	183 (12)	220 (15)	50
Доксорубицин (II)	238 (2,0)	166 (5)	50
Карминомицин (III)	233 (2,7)	356 (2,7)	50
4'-О-Метилдаунорубицин (LXXXIV)	156 (2,9)		50
4'-О-Метилдоксорубицин (LXXXV)	270 (6,6)		50
4'-О-(R)-Тетрагидропиранилдоксоруби- цин (LXXXVII) (пирарубицин)		686 (2,5) **	51
N-Салицилиденпирарубицин (LXXXVIII)		657 (5) **	51
N-(5-Метоксисалицилиден)пираруби- цин (LXXXIX)		507 (1,25) **	51
N-(4-Метоксикарбонилсалицилиден)- пирарубицин (XC)		740 (2,5) **	51
4'-О-(2-Дезоксифукозил)даунорубицин (XCVI)	126 (18,0)		35, с. 75
4'-О-(Цинерулозил-2-дезоксифукозил)- даунорубицин (XCVII)		144 (1,25)	35, с. 75
4'-Эпидоксорубицин (эпирубицин, фарморубицин) (CIII)		250 (1,20)	35, с. 26
4'-Дезокси-4'-идоксорубицин (CI)	240 (4) ***		35, с. 59
4'-Дезоксидоксорубицин (эзорубицин) (CIV)		314 (0,9)	35, с. 26
4'-Дезокси-4'-фтор-4'-эпидаунорубицин (CVII)	192 (26) ***		6, с. 15
7-О-(2,4,6-Тридезоксид-4-амино- α -L-ара- биногексопиранозил)дауномици- нон (CVIII)	155 (2,0)		56
3'-Дезамино-3'-гидрокси-4'-дезоксид-4'- амино-4'-эпидаунорубицин (CIX)	160		57

* См. примечание к табл. 1.

** Введение пероральное.

*** Лейкоз Гросса.

тивностью, а их цитостатическая активность на 1—2 порядка выше, чем у родительских антибиотиков (I) и (III).

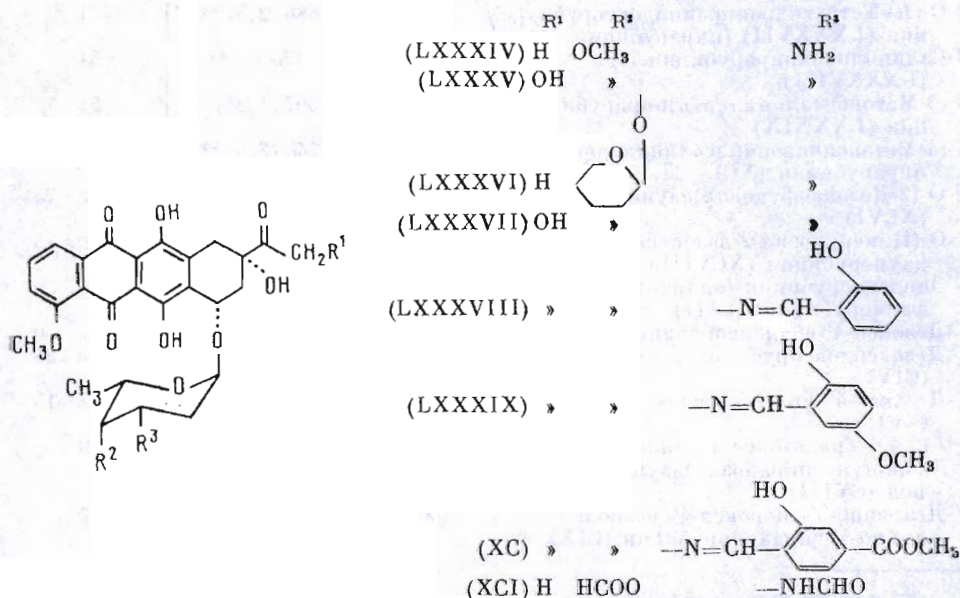
Химическая модификация антрациклинов в положении 4', а также одновременно в положениях 3' и 4' дала очень интересные результаты. Были получены производные алкильного и ацильного типов, 4'-О-гликозиды, а также 4'-под-, 4'-дезоксид- и 4'-эпипроизводные. Хотя при двух последних типах модификации образуются производные других сахаров, нам кажется целесообразным обсудить их в этом разделе.

Ранее химической трансформацией антибиотиков (I) и (II) были получены 4'-О-метилдаунорубицин (LXXXIV) и 4'-О-метилдоксорубицин (LXXXV), обладающие высокой противоопухолевой активностью, а также 4'-О-(R)-тетрагидропиранильные производные даунорубидина (LXXXVI) и доксорубидина (пирарубицин) (LXXXVII) [50]. Последнее соединение нашло применение в лечении острых лейкозов как препарат с более высокой кардиотоксичностью, чем даунорубицин и доксорубицин (табл. 3).

Недавно было показано, что введение в 3'-аминогруппу молекулы пирарубидина (LXXXVII) салицилиденового радикала с заместителями в аро-

матическом кольце или без них может приводить к высокоактивным противоопухолевым препаратам с улучшенными химиотерапевтическими свойствами. Среди них наибольшую активность обнаружили N-салицилиден-(LXXXVIII), N-(5-метоксисалицилиден)-(LXXXIX) и N-(4-метоксикарбонилсалицилиден)пирарубицин (XC). При этом отмечалась хорошая корреляция между липофильностью соединений и их противоопухолевой активностью при пероральном введении [51].

Группа 4'-ОН достаточно легко ацилируется активированными производными карбоновых кислот одновременно с аминогруппой. Например, при действии муравьиной кислоты в присутствии дициклогексилкарбодиимида и гидроксисукцинимида был получен 4'-O,N-диформилдаунорубицин (XCI) [9]. 4'-O-Формильная группа достаточно легко отщепляется с образованием N-формилдаунорубицина (XI).



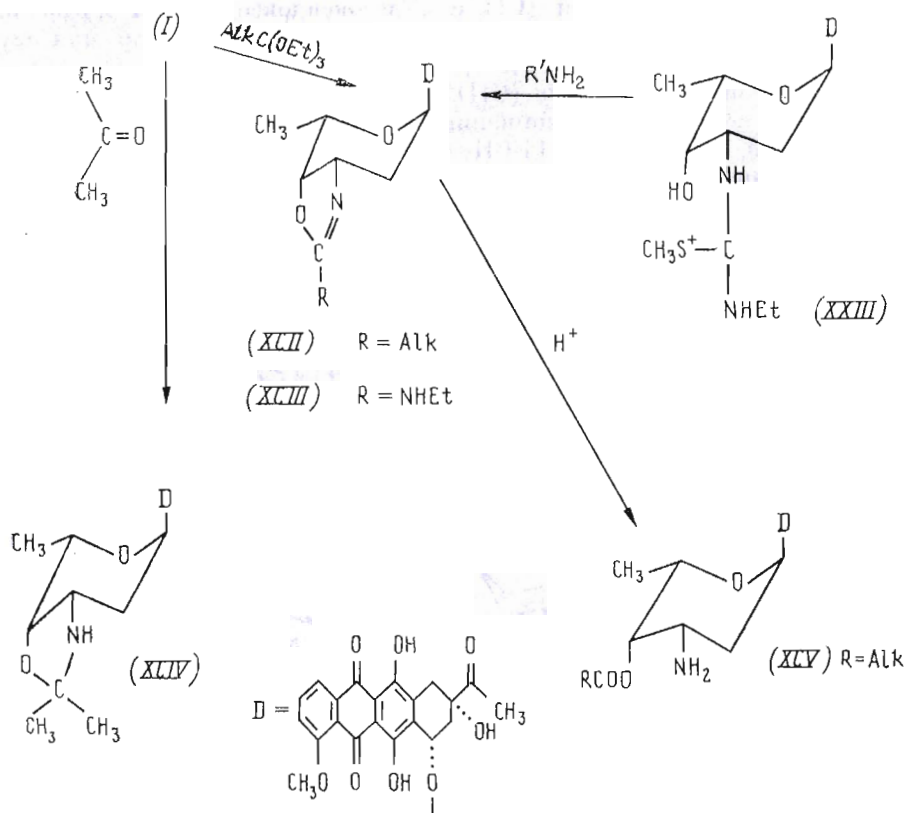
Недавно был предложен метод получения 4'-O-ацилпроизводного даунорубицина (XCV) с высокой противоопухолевой активностью через образование 4'-O,N-(4,5-дигидрооксазол)производного (XCII, R=Alk) [52], которое получают при действии ортоэфира алкановой кислоты на антибиотик (I). Мягкий кислотный гидролиз дигидрооксазольного кольца по двойной связи соединения (XCII) дает целевое производное (XCV) (схема 3).

Аналоги 4,5-дигидрооксазола с замещенной аминогруппой (XCIII) могут быть приготовлены обработкой первичными аминами изотиурониевой соли даунорубицина (CXIII, R=NH₂Et) [15].

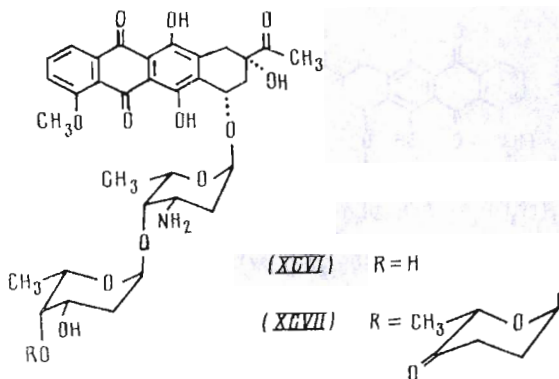
Взаимодействием даунорубицина с ацетоном получен также 4'-O,N-изопропилидендаунорубицин (XCIV) [53]. Указанные превращения представлены на схеме 3.

В отличие от 4'-O-ацилпроизводных (XCV) бициклические аналоги 4,5-дигидрооксазола и тетрагидрооксазола (XCII), (XCIII) и (XCIV) высокой противоопухолевой активностью не обладают.

Методом гликозилирования получены также 4'-O-(2-дезоксид-α-L-фукозил)даунорубицин (XCVI) и 4'-O-[α-L-цинерулозил-(1→4)-O-2-дезоксид-



α -L-фукозил]даунорубин (XCVII) ([35], с. 75), обладающие невысокой противоопухолевой активностью в опытах на животных.

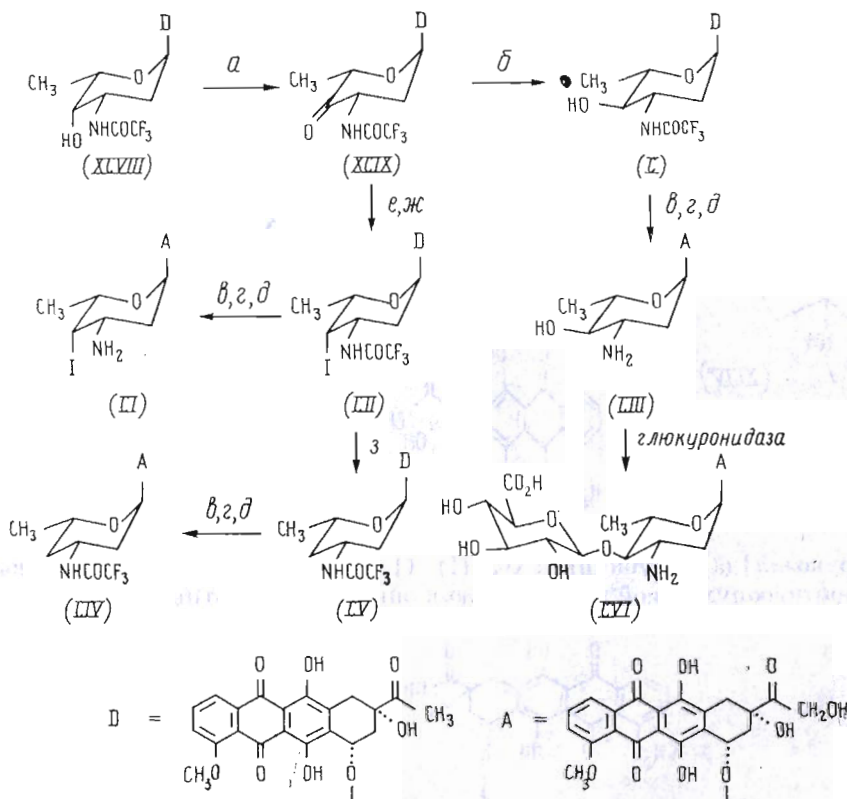


Оказалось, что соединение (XCVII) так же, как и акларубин (IV), избирательно подавляет синтез РНК в опытах по ингибированию синтеза нуклеиновых кислот в опухолевых клетках L1210 ([35], с. 75). Следовательно, в избирательности действия антрациклиновых антибиотиков на синтез нуклеиновых кислот углеводный остаток (в виде трисахаридной ветви) играет более существенную роль, чем агликоновый фрагмент.

Наибольший интерес среди производных по положению 4' антрациклинов вызывают 4'-эпидоксорубидин (эпирубидин, фарморубидин) (СIII) 4'-дезоксидоксорубидин (СI) и 4'-дезоксидоксорубидин (эзорубидин) (СIV) ([35], с. 59): они в настоящее время применяются или изучаются в клинике.

Впервые 4'-эпидоксорубидин (СIII) был приготовлен методом гликозилирования дауномицинона защищенным 4-эпидаунозаминем с последующим введением гидроксила в 14-СН₃-группу и деблокированием сахара. Позже был разработан более рациональный метод синтеза, не затрагивающий гликозидную связь [54] (схема 4).

Схема 4



а) $\text{DMSO}, (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; б) $\text{NaBH}_4, -70^\circ\text{C}$; в) Br_2 ; г) HCO_2Na ;
 д) OH^- ; е) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$; ж) $\text{Me}_4\text{N}^+\text{I}^-$; з) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$

Ключевым соединением в схеме 4 является кетон (XCIX), образующийся окислением N-трифторацетилдаунорубидина (XCVIII) модифицированным реактивом Моффата. Последующее стереоспецифическое восстановление кетона (XCIX) боргидридом натрия дает 4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубидин (C), из которого по известной схеме приготовлено 4'-эписоединение (СIII).

Синтон (XCIX) использован также для получения 4'-дезоксидоксорубидина (СI) и 4'-дезоксидоксорубидина (СIV) через соответствующие N-трифторацетильные производные 4'-дезоксидоксорубидина (СIV) и 4'-дезоксидоксорубидина (СV).

Замена гидроксильной группы в соединении (С) на под с образованием (СII) осуществлена с помощью ангидрида трифторметансульфокислоты и тетраметиламмонийиодида, а восстановление иодида (СII) до аналога (СV) — с помощью трибутилстаинана.

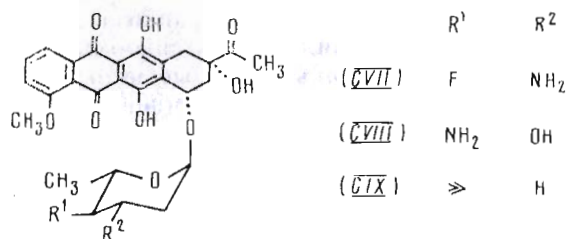
Ранее аналоги (СI) и (СIV) так же, как и 4'-эпидоксорубин (СIII), были получены методом гликозилирования ([35], с. 59). По сравнению с доксорубицином производные (СI) и (СIV) менее кардиотоксичны. 4'-Дезокси-4'-иддоксорубин (СI) может применяться перорально и подавлять рост опухолевых клеток, резистентных к доксорубину в эксперименте на животных. Однако данные, подтверждающие эффективность указанных препаратов в клинике, пока очень скупы ([7], с. 11, 56).

Методы синтеза производных (С) — (СV) по схеме 4 оказались достаточно рентабельными, что и дало возможность приготовить их в препаративных количествах и изучить в клинике.

4'-Эпидоксорубин (СIII) не уступает доксорубину (II) при лечении многих плотных форм опухолей человека и при этом обладает меньшей кардиотоксичностью. По сравнению с доксорубицином (II) он быстрее выводится из организма с мочой за счет образования 4'-(β-D-глюкуро-нил)эпидоксорубина (СVI) [55]. В случае доксорубина (II) аналогичного метаболизма не наблюдается.

Гликозилированием дауномицина N-защищенным 4'-дезокси-4'-фтор-4'-эпидаунозамином после деблокирования получен 4'-дезокси-4'-фтор-4'-эпидаунорубин (СVII) ([7], с. 15), обладающий высокой противоопухолевой активностью в отношении лейкоза Гросса мышей.

Недавно был приготовлен интересный аналог 4'-эпидоксорубина (СVIII) с той же L-арабино-конфигурацией сахара, но у которого 3'-амино- и 4'-гидрокси группы поменяли местами. Синтез осуществлен исходя из 3'-эпидаунорубина через образование этиленминного производного [56]. Соединение (СVIII) обладает высокой противоопухолевой активностью на моделях мышинных лейкозов Р 388 и Гросса. Противоопухолевая активность сохраняется и у его 3'-дезоксипродного (СIX) [57].



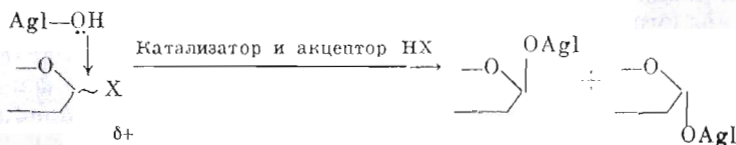
Таким образом, производные с аминогруппой в положении 4' столь же активны в отношении экспериментальных опухолей, как и многие антрациклины с обычным расположением 3'-амино- и 4'-гидрокси групп.

Производные по 2'- и 6'-атомам

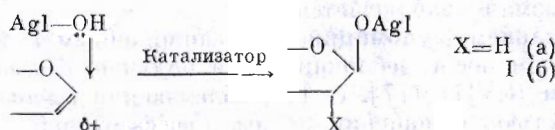
2'- и 6'-Замещенные производные, а также многие производные с другими сахарами получают с помощью реакции гликозилирования. Этот метод синтеза новых антрациклиновых структур предполагает специальную подготовку сахара — введение защитных групп и активацию атома С1 в зависимости от выбранного способа гликозилирования.

Особенность реакции гликозилирования заключается в том, что ее результаты часто непредсказуемы; специфические условия (тщательный подбор и очистка растворителей, максимальное удаление следов воды и т. д.)

Методы гликозидирования, применяемые для получения аналогов антрациклиновых антибиотиков



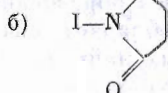
Метод, X	Катализатор и акцептор HX	Ссылки на первые работы
1) Кёнигса — Кнорра X=Br, Cl	а) Соли Hg ²⁺ : HgCl ₂ , HgBr ₂ , Hg(CN) ₂ и HgO б) Соль Ag ⁺ : AgSO ₃ CF ₃	58—60 61
2) Триметилсилилтрифлатный X=CH ₃ COO-, CF ₃ COO-, n-NO ₂ C ₆ H ₄ COO-	(CH ₃) ₃ SiOSO ₂ CF ₃	62



3) Гликальный

а) $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$

63



64

требуют скрупулезной работы с каждым гликозилдоном. Часто в результате реакции гликозидирования образуется смесь аномеров.

На схемах табл. 4 представлены основные методы гликозидирования, применяемые для создания новых антрациклиновых структур. Чаще всего используют для этих целей метод Кёнигса — Кнорра в двух модификациях (а и б); гликозилдоном служат ацилгалогениозы. Впервые метод применен для синтеза *D*-глюкозил- и *D*-глюкозаминиланалогов даунорубицина в 1968 г. [58, 59]. С использованием метода Кёнигса — Кнорра был осуществлен полный 40-стадийный синтез даунорубицина (I) [60], а также впервые получены эпирубинин (CIII) и азорубинин (CIV) [61].

Вторым по значению является сравнительно новый метод с использованием триметилсилилтрифлата в качестве катализатора и акцептора уходящей группы. В синтезе аналогов антрациклиновых антибиотиков он применяется с 1984 г. [62]. Гликозилдоном служат 1-О-ацилпроизводные сахаров (ацетил, трифторацетил или *n*-нитробензоил).

Реже применяется гликальный метод, хотя для получения ряда производных этот метод наиболее удобен. Гликозилдоном служит гликаль, а катализатором — *n*-толуолсульфокислота [63] или *N*-иодсукцинимид [64].

Наименьшей стереоспецифичностью обладает метод Кёнигса — Кнорра (с солями ртути в качестве катализатора). Остальные методы, как правило, дают преимущественно или исключительно α -аномеры. При синтезе новых производных обычно стремятся получить α -*L*-аномеры, так как на многочисленных примерах было показано, что у соответствующих β -*D*-

Противоопухолевая активность производных по 2'- и 6'-атомам

Соединения	Лейкоз мыш- шей Р 388	Лейкоз мышей L1210	Литера- турный источ- ник
	Т/С, %*	Т/С, %	
Даунорубицин (I)	183 (12)	220 (15)	50
Доксорубицин (II)	238 (2,0)	166 (5)	50
(R)-2'-Фтордаунорубицин (CXI)		225 (25) **	67
(R)-2'-Фтордоксорубицин (CXII)		203 (12,5) **	67
7-О-(2,6-Дидезокси-2-фтор-L-талопиранозил)дауномицинон (CXIV)		217 (50) **	68
7-О-(2,6-Дидезокси-2-фтор-α-L-талопиранозил)-адриамицинон (CXV)		>352 (50) **	68
7-О-(2,6-Дидезокси-2-фтор-α-L-талопиранозил)-14-О-пимелиноилоксидауномицинон (CXVI)		229 (320) **	69
7-О-(2,6-Дидезокси-2-метокси-α-L-талопиранозил)дауномицинон (CXVIII)		389 (100)	70
7-О-(2,6-Дидезокси-2-метокси-α-L-талопиранозил)адриамицинон (CXIX)		>494 (25)	70
7-О-(2,6-Дидезокси-2-иод-3,4-ди-О-ацетил-α-L-маннопиранозил)дауномицинон (CXXI)	278 (25)		71
7-О-(2,6-Дидезокси-2-бром-3,4-ди-О-ацетил-α-L-маннопиранозил)дауномицинон (CXXII)	245 (25)		71
7-О-(2,6-Дидезокси-2-хлор-3,4-ди-О-ацетил-α-L-маннопиранозил)дауномицинон (CXXIII)	248 (25)		71

* См. примечание к табл. 1.

** Оптимальная доза в скобках в мкг на мышь в день.

аномеров противоопухолевая активность отсутствует или сильно снижена ([7], с. 70).

Остаток сахара в молекулах антрадицилинов играет очень существенную роль, и потеря активности антибиотиков в организме животных и человека связана с расщеплением гликозидной связи. Введение циклоалкильных радикалов в аминогруппу даунорубицина увеличивает устойчивость гликозидной связи в кислой среде. Другой путь ее стабилизации — это введение определенных заместителей в ближайшее к ней положение — 2'. Так, введение атомов фтора, хлора, брома, иода и метоксигруппы в положение 2' приводит к большей стабильности гликозидной связи.

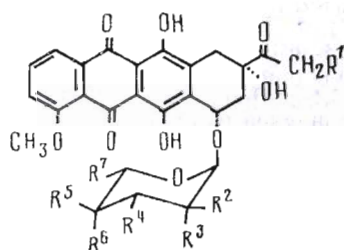
С использованием метода Кёнигса — Кюорра приготовлен (S)-2'-фтордаунорубицин (CX), активность которого в опытах *in vivo* оказалась ниже активности даунорубицина, а эффективные лечебные дозы существенно выше [65, 66]. (R)-2'-Фтордаунорубицин (CXI) и (R)-2'-фтордоксорубицин (CXII), приготовленные по аналогии с производным (CX) из соответствующего 2'-(R)-эпимерного сахара, показали более высокую противоопухолевую активность на модели лейкоза мышей L1210, сравнимую с активностью исходных антибиотиков (табл. 5). Замещение аминогруппы в соединении (CXII) на морфолиногруппу (соединение (CXIII)) приводит к потере активности [67].


Хорошие результаты были получены также при введении атома фтора в положение 2' нейтральных гликозидов (2-дезоксид-*L*-фукозидов) дауномицинона и адриамицинона. Оказалось, что полученные производные (CXIV) и (CXV) более устойчивы в условиях кислого гидролиза по сравнению с исходными антибиотиками [68].

Для увеличения растворимости в воде приготовлена также депо-форма производного (CXV) в виде 14-О-пимелата (CXVI). Этот препарат — кандидат для клинических испытаний [69, 70]. Аналогичное производное, но с сульфогруппой в положении 14 (CXVII) неактивно.

Путем гликозилирования дауномицинона и адриамицинона 3,4-ди-О-ацетил-6-дезоксид-2-О-метил- α -L-талопиранозилбромидом по методу Кёнигса — Кнорра были получены 7-О-(2,6-дидезокси-2-О-метил- α -L-талопиранозил)дауномицин (CXVIII) и соответствующее производное адриамицинона (CXIX), обладающие высокой противоопухолевой активностью. Так же как и соединение (CXVII), водорастворимое 14-сульфопроизводное (CXX) не проявило противоопухолевой активности [70]. Введение в 2'-дезоксифукопиранозид вместо фтора метоксигруппы также привело к упрочнению гликозидной связи.

Высокая противоопухолевая активность обнаружена в ряду гликозидов-аналогов 2-дезоксид-L-рамнозидов с атомами I, Br и Cl в положении 2' [71]. 2'-Иодпроизводные удобнее всего получать гликальным методом, используя в качестве катализатора N-подсукцинимид (см. схему в табл. 4). Были приготовлены 2'-иод-, 2'-бром- и 2'-хлор-3,4-ди-О-ацетил-L-2'-дезоксид-рамнозиды дауномицинона (CXXI), (CXXII) и (CXXIII) с высокой противоопухолевой активностью в отношении лейкоза мышей Р 388 [71].



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
(CX)	H	F	H	NH ₂	H	OH	CH ₃
(CXI)	»	H	F	»	»	»	»
(CXII)	OH	»	»	»	»	»	»
(CXIII)	»	»	»		»	»	»
(CXIV)	H	»	»	OH	»	»	»
(CXV)	OH	»	»	»	»	»	»
(CXVI)	OOC(CH ₂) ₅ COOH	»	»	»	»	»	»
(CXVII)	OSO ₃ H	»	»	»	»	»	»
(CXVIII)	H	»	OCH ₃	»	»	»	»
(CXVIX)	OH	»	»	»	»	»	»
(CXX)	OSO ₃ H	»	»	»	»	»	»
(CXXI)	H	»	I	OAc	OAc	H	»
(CXXII)	»	»	Br	»	»	»	»
(CXXIII)	»	»	Cl	»	»	»	»
(CXXIV)	»	»	H	NH ₂	H	OH	CH ₂ OH
(CXXV)	»	»	»	»	OH	H	»
(CXXVI)	OH	»	»	»	»	»	»

Было также изучено влияние гидроксигруппы в положении 6'. Но поскольку введение гидроксигруппы непосредственно в молекулу антибиотиков затруднительно, соответствующие 6'-гидроксипроизводные — 6'-гидроксидаунорубидин (CXXIV), его 4'-эпимер (CXXV) и 6'-гидрокси-4'-эпидоксирубидин (CXXVI) были получены методом гликозилирования по Кёнигсу — Кнорру. По противоопухолевой активности соединения (CXXIV) — (CXXVI) уступают природным антибиотикам (I) и (II) [72].

Исследовалось также влияние модификации 6'-CH₃-группы на биологические свойства некоторых аналогов антрациклиновых антибиотиков. Эти производные удобнее рассматривать в следующем разделе.

Производные других сахаров

Как было показано в самых ранних работах [57, 58], замена даунозамина на глюкозу или глюкозамин приводит к полной потере противоопухолевой активности. Поэтому большинство исследователей, чтобы получить более активные аналоги, шли по пути небольших изменений сахарного остатка.

На очень многих примерах была показана высокая специфичность каждого из атомов сахарного остатка антрациклиновых антибиотиков (I) — (III) для проявления биологических свойств. Были получены близкие аналоги этих антибиотиков с нейтральными сахарами, эпимеры по различным положениям сахарного остатка пиранозного и фуранозного типа, производные с разветвленными сахарами.

На примере природных, а также различных полусинтетических производных было показано, что наличие одной аминогруппы в молекуле антибиотика наилучшим образом обеспечивает транспорт антрациклиновых антибиотиков к мишени (или мишеням). Введение же второй аминогруппы, способной по протонированию, в агликон [4] или в сахар (как будет показано ниже) вызывает резкое снижение противоопухолевой активности. Возможно, это связано с сильным уменьшением липофильности молекулы антибиотика, что неблагоприятно сказывается на транспорте. Вместе с тем известно, что увеличение липофильности у многих антрациклиновых антибиотиков приводит к увеличению противоопухолевой активности. Увеличение липофильности антибиотика вызывает также замена аминсахара на близкие по структуре нейтральные сахара.

Высокая противоопухолевая активность, которая была обнаружена у 2'-замещенных α -L-талопиранозидов (СХIV) — (СХVI), (СХVIII), (СХIX), по-видимому, носит не случайный характер, поскольку еще раньше было показано [73], что аналогичное производное — 3'-дезамино-3'-гидроксидаунорубицин (СХХVII) и его 3',4'-ди-О-ацетилпроизводное (СХХVIII) обладают высокой противоопухолевой активностью (табл. 6). Для синтеза указанных соединений методом Кёнигса — Кнорра в качестве гликозилдодора было использовано производное 2-дезоксид-*L*-фукозы. Этот природный нейтральный сахар встречается в антрациклиновых антибиотиках, например в акларубидине и других антибиотиках.

На основе также довольно доступного сахара с аналогичной фукозе хиральностью центров С3' и С4' — 2'-дезоксид-*D*-рибофуранозы — был осуществлен синтез 3'-дезамино-3'-гидрокси-5'-деметилдаунорубицина (СХХIX) ([35], с. 257). В отличие от аналогов (СХХVII) и (СХХVIII) соединение (СХХIX) оказалось неактивным в отношении лейкоза мышей L 1210.

С целью изучения влияния агликона в гликозидах с указанными сахарами были приготовлены 2'-дезоксид-*L*-фукопиранозил- (СХХХ) и 2'-дезоксид-*D*-рибопиранозилкарминомициноны (СХХХI), - ϵ -родомициноны (СХХХII) и (СХХХIII) и - ϵ -пирромициноны (СХХХIV) и (СХХХV) соответственно ([35], с. 257). Лишь производное карминомицинона и гексозы (СХХХ) обладало такой же высокой противоопухолевой активностью в тестах *in vivo*, как производное с агликоном дауномициноном (СХХVII). Аналоги с 2-дезоксид-*D*-рибопиранозой, ϵ -родомициноном и ϵ -пирромициноном (СХХХI) — (СХХХV) оказались практически неактивными. В этой связи напомним, что 2'-дезоксид-*D*-рибопиранозид с аминогруппой в положении 9 агликона 4-деметокси-9-дезоксиддауномицинона показал высокую противоопухолевую активность в эксперименте на животных [4].

Поскольку 6'-метилгруппа влияет на биологическую активность антрациклиновых антибиотиков, интересно было получить так называемый 5'-эпидаунорубицин — 7-О-(3-амино-2,3-дидезокси-*D*-рибогексопиранозил)-

Производные с другими сахарами и псевдогликозиды

Соединения	Лейкоз мышей Р 388 Т/С, % *	Литератур- ный источник
Даунорубицин (I)	183 (12)	50
Доксорубицин (II)	238 (2,0)	50
7-О-(2-Дезокси- α -L-арабиногексопиранозил)адриами- цинон (СХХVI)	137 (10)	72
3'-Дезамино-3'-гидоксидаунорубицин (СХХVII)	183 (50)	73
3'-Дезамино-3'-гидроксиди-3',4'-ди-О-ацетилдауноруби- цин (СХХVIII)	186 (200)	73
7-О-(α -L-Эремозаминил)карминомицинон (СХLIII)	228 (24) **	
4'-С-Метилдаунорубицин (СХLV)	155 (20)	35, с. 71
4'-Эпи-4'-С-метилдаунорубицин (СХLVI)	163 (0,44)	35, с. 71
4'-С-Метил-4'-О-метилдаунорубицин (СХLVII)	160 (33,6)	35, с. 71
4'-Эпи-4'-С-метил-4'-О-метилдаунорубицин (СХLVIII)	150 (22,5)	35, с. 71
3',4'-Бис-эпи-4'-О-метилдаунорубицин (СХLIX)	180 (1,9)	35, с. 71
7-О-(3-Амино-2,3,6-тридезоксид- α -L-ликогексофурано- зил)дауномицинон (CLIX)	179 (10)	84
7-О-(3-Амино-2,3,6-тридезоксид-5-О-метил- α -L-лико- гексофуранозил)дауномицинон (CLX)	220 (30)	84
7-О-(β -Аланил)дауномицинон (CLXVI)	169 (6,25)	86
7-О-(3-Аминоциклогексанкарбонил)дауномицинон (CLXVII)	180 (10) ***	87
7-О-(3-Амино-4-гидроксициклогексанкарбонил)дау- номицинон (CLXVIII)	150 (25) ***	87
7-О-(4-Аминоциклогексанкарбонил)дауномицинон (CLXIX)	140 (25) ***	87

* См. примечание к табл. 1.

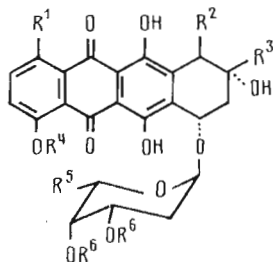
** Результаты получены в ВОИЦ АМН СССР.

*** Лейкоз мышей L1210.

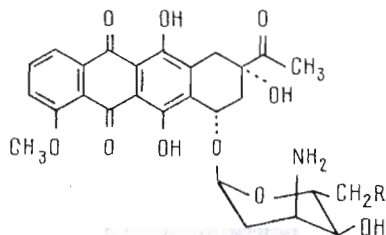
дауномицинон (СХХХVI), а также его 6'-аминоаналог (СХХХVII). Для синтеза был использован гликальный метод с *n*-толуолсульфокислотой в качестве катализатора ([35], с. 207; [63]). Оба производных по противоопухолевой активности значительно уступали даунорубицину в тестах *in vivo*.

Из вышеперечисленных примеров видно, что на противоопухолевую активность полусинтетических производных антрациклиновых антибиотиков влияет каждый элемент структуры как в агликоне, так и в сахаре. При одних сочетаниях этих элементов активность падает, при других возрастает. Так, некоторые гликозиды с природными агликонами ϵ -родомициноном и ϵ -пирромициноном (СХХХI)–(СХХХV) оказываются неактивными. В то же время те же гликозиды с синтетическими агликонами — например, с 9-дезоксид-9-амино-4-деметоксидауномициноном [1] — активны. Высокоактивны также некоторые безазотистые аналоги и их диацетилпроизводные (СХХVII), (СХХVIII) и (СХХХ). 2'-Аминопроизводные неактивны [58, 74], а многие 2'-замещенные производные с нейтральными заместителями F, Cl, Br, OMe (СХIV), (СХ), (СХIII), (СХIX), (СХХI)–(СХХIII) активны. Не снижает активности и перестановка местами 3'-аминогруппы и 4'-гидроксигруппы (соединение (CVIII)).

Главным препятствием, сдерживающим получение различных аналогов антрациклиновых антибиотиков по сахару методом гликозилирования, является трудная доступность соответствующих сахаров. В большинстве случаев аминосахара и разветвленные сахара приходится получать многостадийным синтезом из более доступных нейтральных углеводов. Так, использованные в синтезе упомянутый выше 4'-эпидаунозамин (*L*-акозамин), а также 3,4-диэпидаунозамин (*L*-ристозамин) [75] и разветвленный сахар 3-С-метил-*L*-даунозамин (*L*-ванкозамин) [76] получены синтетически. И лишь 4'-эпиванкозамин (*L*-эремозамин) выделен при препаративном



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
(CXXVII)	H	H	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
(CXXVIII)	»	»	»	»	»	Ac
(CXXIX)	»	»	»	»	H	H
(CXXX)	»	»	»	H	CH ₃	»
(CXXXI)	»	»	»	»	H	»
(CXXXII)	»	COOCH ₃	CH ₂ CH ₃	»	CH ₃	»
(CXXXIII)	»	»	»	»	H	»
(CXXXIV)	OH	»	»	»	CH ₃	»
(CXXXV)	»	»	»	»	H	»



(CXXXVI) R=H
(CXXXVII) R=NH₂

кислотном гидролизе далбагептидного (циклогликопептидного) антибиотика эремомидина [77].

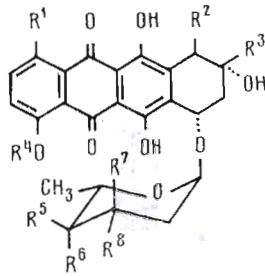
L-Ристоаминовый аналог даунорубицина (CXXXVIII) приготовлен методом Кёнига — Кнорра [75] и гликальным методом [78]. Последний метод использовался для синтеза аналога даунорубицина с *L*-ванкозаминном (CXXXIX) [76], а также для получения производных ϵ -изородомицинона, содержащих вместо родозамина *L*-ристозамин (CXL) или *L*-акозамин (CXLI) [79].

В синтезе *L*-эремоаминовых производных ϵ -родомицинона (CXLII) и карминомицинона (CXLIII) применяли триметилсилилтрифлатный метод [77].

Методом Кёнига — Кнорра из дауномицинона и соответствующего аминокислоты получен также 3'-эпидаунорубицин (CXLIV) [80].

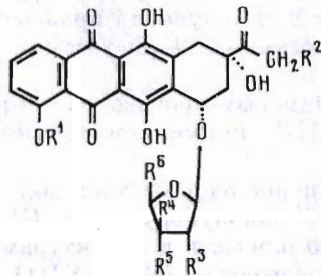
Несмотря на большую близость к структурам природных антрациклиновых антибиотиков, производные (CXXXVIII) — (CXLII), (CXLIV) обладали по сравнению с ними более низкой цитостатической и противоопухолевой активностью. Исключение составил аналог (CXLIII), активность которого в отношении лейкоза мышей Р 388 была на уровне активности доксорубицина.

На основе дауномицинона методом Кёнига — Кнорра получена также группа гликозидов с 4'-*C*-разветвленными сахарами: с 4'-*C*-метилдаунозаминном — аналог (CXLV) — и с его 4'-эпимером — аналог (CXLVI), а также 4'-*O*-метиланалоги (CXLVII) и (CXLVIII). Производные (CXLV) — (CXLVIII) обладали противоопухолевой активностью, близкой к даунорубицину ([35], с. 71).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
(CXXXVIII)	H	H	COCH ₃	CH ₃	OH	H	NH ₂	H
(CXXXIX)	»	»	»	»	H	OH	CH ₃	NH ₂
(CXL)	OH	COOCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	OH	H	NH ₂	H
(CXLI)	»	»	»	»	»	»	H	NH ₂
(CXLII)	H	»	»	»	»	»	CH ₃	»
(CXLIII)	»	H	COCH ₃	»	»	»	»	»
(CXLIV)	»	»	»	CH ₃	H	OH	NH ₂	H
(CXLV)	»	»	»	»	CH ₃	»	H	NH ₂
(CXLVI)	»	»	»	»	OH	CH ₃	»	»
(CXLVII)	»	»	»	»	CH ₃	OCH ₃	»	»
(CXLVIII)	»	»	»	»	OCH ₃	CH ₃	»	»
(CXLIX)	»	»	»	»	»	H	NH ₂	H
(CL)	»	»	»	»	OH	»	N ₃	»
(CLI)	»	»	»	»	»	»	H	OH

Аналогично приготовленный 4'-O-метиланалог *L*-ридозаминового производного даунорубина (CXLIX) также проявил значительную, но уступающую активности доксорубина противоопухолевую активность ([35], с. 71). 3'-Азиданалог (CL) соединения (CXXXVIII) с агликоном карминомициноном оказался неактивным [81]. Обработка соединения (CXXXVIII) азотистой кислотой привела к соответствующему 3'-гидрокси-3'-эпианалогу (CLI) [82]. Попытка получить аналогичное 3'-гидрокси-производное даунорубина из (I) привела к сужению цикла и дала новую группу C-разветвленных фуранозилгликозидов: 3'-формил-2',3',5'-тридезоксипентофуранозилдаунорубин (CLII) и его 3'-эпимер (CLIII) ([35], с. 67). Обработкой соединения (CLII) цианборгидридом натрия в присутствии или без ацетата аммония были получены соответствующие гликозиды со спиртовой (CLIV) или аминогруппой (CLV).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
(CLII)	CH ₃	H	H	H	CHO	CH ₃
(CLIII)	»	»	»	CHO	H	»
(CLIV)	»	»	»	H	CH ₂ OH	»
(CLV)	»	»	»	»	CH ₂ NH ₂	»
(CLVI)	H	»	»	»	NH ₂	CH(NH ₂)CH ₃
(CLVII)	»	»	»	»	»	CH(OCH ₃)CH ₃
(CLVIII)	»	»	»	»	»	CH(N ₃)CH ₃
(CLIX)	CH ₃	»	»	»	»	CH(OH)CH ₃
(CLX)	»	»	»	»	»	CH(OCH ₃)CH ₃
(CLXI)	»	»	OH	»	»	CH ₃
(CLXII)	»	OH	H	»	»	»
(CLXIII)	»	H	H	»	»	CH(F)CH ₃

Большинство фуранозилпроизводных синтезировали методом гликозилирования из соответствующих фураноз и агликонов: 7-О-(3,5-диамино-2,3,5,6-тетрадезоксид-*L*-ликсогоексофуранозил)карминомицинон (CLVI) и его 5'-дезамино-5'-метокси-(CLVII) и 5'-дезамино-5'-азидоаналоги (CLVIII) [83], а также 7-О-(3-амино-2,3,6-тридезоксид- α -*L*-ликсогоексофуранозил)дауномицинон (CLIX) и его 5'-О-метиланалог (CLX) [84]. Последнее соединение (CLX) обладало наиболее высокой противоопухолевой активностью в отношении лейкоза мышей Р 388, а активность соединения (CLIX) была на уровне даунорубина. Для производного (CLVI) на той же модели отмечен более высокий химиотерапевтический индекс, чем у карминомицина. В то же время аналог (CLVIII) неактивен.

Методом гликозилирования приготовлены также 7-О-(3-амино-3,5-ди-дезоксид- β -*D*-рибофуранозил)дауномицинон (CLXI) и его α -аномер, а также соответствующее производное адриамицинона (CLXII) и его α -аномер. Наибольшей активностью — такой же, как и у доксорубина, в отношении клеток лимфобластного лейкоза человека ССР1 СЕМ — обладал β -аномер (CLXII), а его α -аномер был малоактивен [85]. При получении активного 4'-фторгексопиранозиланалога (CVII) был выделен также его неактивный гексофуранозиланалог — 7-О-(3-амино-5-фтор-2,3,5,6-тетрадезоксид-*L*-ликсогоексофуранозил)дауномицинон (CLXIII) ([35], с. 15).

Как видно из вышеприведенных примеров, некоторые, например (CLIX), (CLX), но не все, фуранозиланалоги обладают достаточно высокой противоопухолевой активностью. Поэтому в ряду фуранозиланалогов влияние заместителей на противоопухолевую активность изучено еще не достаточно.

Псевдогликозидные производные

С целью упрощения молекул антрациклиновых антибиотиков в углеводной части, а также выяснения необходимости именно О-гликозидной связи между агликоном и сахаром для проявления активности были осуществлены синтезы различных псевдогликозидных производных. Псевдогликозидами здесь условно названы соединения, у которых сахарный остаток либо присоединен к агликону иначе, чем у природных антрациклиновых антибиотиков, либо заменен радикалом, содержащим, как правило, аминокгруппу.

Наиболее простой имитацией аминсахара явились аминоэтильная или тиаминоэтильная, а также ацильные группы, введенные в положение 7 агликона через простую эфирную связь.

В результате взаимодействия дауномицинона с избытком 2-аминоэтанола или 2-аминоэтиоанола в трифторуксусной кислоте, а также при его этерификации смешанным ангидридом *n*-метоксibenзилоксикарбонил- β -аланином с последующим деблокированием образующегося продукта реакции получены 7-О-(аминоэтил)-(CLXIV), 7-S-(аминоэтил)-(CLXV) и 7-О-(β -аланил)дауномицинон (CLXVI).

Среди полученных производных наибольшей активностью в отношении лейкоза мышей Р 388 обладал β -аланиновый аналог (CLXVI), а соединения (CLXIV) и (CLXV) были неактивны [86].

Была получена также большая группа 7-О-ацильных аналогов, содержащих аминокислотные и аминокислотные заместители, где варьировалось расстояние аминокгруппы от псевдогликозидной связи. Лучшие результаты были получены с аминокислотными аналогами, у которых структура вводимого заместителя была наиболее близка к структуре природного сахара даунозамина. Так, 7-О-производные дауномицинона и 3-аминоциклогексанкарбонной (CLXVII), 3-амино-4-гидроксициклогексанкарбонной (CLXVIII) и 4-аминоциклогексанкарбонной (CLXIX) кислот приготовлены обработкой агликона соответствующими N-защищенными Вос- или

n-метоксibenзилоксикарбониламинокислотами в присутствии бензилсульфохлорида в пиридине [87].

Аналогичным методом была приготовлена большая группа дипептидных производных, содержащих 4-аминоциклогексанкарбовую кислоту в 7-О- или 11-О-положениях. Наибольшая цитостатическая активность в тестах *in vitro* (клетки лейкоза мышей L 1210) обнаружена у аналогов: 7-О-[β -аланил]-4-аминоциклогексанкарбонил]- (CLXX), 7-О-[α -аланил]-4-аминоциклогексанкарбонил]- (CLXXI) и 7,11-бис-О-[β -аланил]-4-аминоциклогексанкарбонил]дауномицинона (CLXXII) [88].

Из ранее полученных гидроксизетилагликонов были приготовлены с использованием метода Кёнигса — Кнорра 7-О-[2- α -L-даунозаминил)-этан-1-карбонил]- (CLXXIII) и 7-О-[2-(α -L-2-дезоксирамнозил)этан-1-карбонил]дауномицинон (CLXXIV), обладающие заметной антимикробной активностью в отношении *Bacillus subtilis* * [89].

Как и следовало ожидать, в кислой среде сложноэфирная связь у многих 7-О-ацильных аналогов оказалась стабильнее, чем О-гликозидная. Многостадийным синтезом получены антрациклиновые С-гликозиды адриамицинона (CLXXV) [90] и 4-деметокси-9-дезацетоксидауномицинона (CLXXVI) [91], цитостатическая активность которых в отношении клеток мышинового лейкоза L 1210 была заметной, но на 2 порядка ниже, чем у доксорубина.

Полученные данные по противоопухолевой активности производных, модифицированных по сахарному остатку, подтверждают тезис о решающем влиянии агликонового фрагмента на цитостатические и противоопухолевые свойства антрациклиновых антибиотиков. Однако тот факт, что агликоны (антрациклиноны и их псевдогликозидные аналоги) по активности значительно уступают подавляющему большинству природных антрациклиновых антибиотиков и их полусинтетических аналогов — гликозидов, свидетельствует о большом значении углеводного фрагмента для доставки агликона-фармакофора к мишени (или мишеням).

Заключение

В обзоре были рассмотрены полусинтетические производные, относящиеся ко второму поколению антрациклиновых антибиотиков. На многих примерах было показано, что место и характер модификации сахарного остатка оказывают большое влияние на биологические свойства полусинтетических аналогов.

Наиболее интересные модификации осуществлены по 3'-аминогруппе и по положениям 2' и особенно 4'. Из производных 3'-N-алкильного типа, проявивших высокую противоопухолевую активность в опытах на животных, наиболее перспективны для дальнейшего изучения N-бензил-14-О-валерилдоксорубин (AD-198) (LII) и 3'-дезамино-3'-(3-цианморфолино)доксорубин (LXXX). Последний заслуживает особого внимания как препарат с иным, чем у большинства антрациклинов, механизмом действия. Эффективной оказалась и замена 3'-аминогруппы на 3'-морфолиногруппу в природном антибиотике оксауномицине: полученный препарат (LXIII) обладает широким спектром действия как при внутривенном, так и при пероральном введении. Перспективна также для перорального применения группа аналогов N-салицилиденового типа (LXXXVIII) — (XC).

Среди производных, модифицированных по положениям 4' и 2', наибольший интерес представляют 7-О-(2,6-дидезокси-2-фтор- α -L-галошира-

* Активность в отношении *Bac. subtilis* обычно хорошо коррелирует с цитостатической активностью и широко используется в скрининге природных антибиотиков с противоопухолевой активностью.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(CLXIV)	OCH ₃	COCH ₃	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H
(CLXV)	»	»	SCH ₂ CH ₂ NH ₂	»
(CLXVI)	»	»	OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂	»
(CLXVII)	»	»		»
(CLXVIII)	»	»		»
(CLXIX)	»	»		»
(CLXX)	»	»	β-Ala-NH--COO	»
(CLXXI)	»	»	α-Ala-NH--COO	»
(CLXXII)	»	»	β-Ala-NH--COO	β-Ala-NH--CO
(CLXXIII)	»	»		H
(CLXXIV)	»	»		»
(CLXXV)	»	»		»
(CLXXVI)	H	H	»	»

позил)- (СХV) и 7-О-(2,6-дидезокси-2-метокси- α -L-талопиранозил) адриамицинон (СХIХ). Эти соединения показали высокую противоопухолевую активность в опытах *in vivo* и интересны тем, что у них гликозидная связь обладает повышенной устойчивостью к гидролизу. Из 4'-модифицированных препаратов в настоящее время разрешен к клиническому применению 4'-эпидоксорубин (эпирубин, фарморубин) (СII). Два других аналога — 4'-дезокси-4'-иоддоксорубин (CI) и эзорубин (CIV) — проходят 2-ю фазу клинических испытаний. 4'-Эпидоксорубин (CII) практически не уступает по эффективности доксорубину при лечении плотных форм опухолей человека и обладает более низкой кардиотоксичностью. Производные (CI) и (CIV) используются главным образом при лейкозах, причем соединение (CI) может применяться перорально.

Модификация 6'-СН₃-группы остатка даунозамина или других природных сахаров или их замена на остатки иных сахаров, включая разветвленные сахара и сахара в фуранозной форме, особых преимуществ не дает.

Среди упрощенных псевдогликозидов высокоактивные соединения или соединения с улучшенными химиотерапевтическими свойствами не обнаружены.

Разработанные методы химической модификации различных групп позволяют в настоящее время вести интенсивную работу по получению конъюгатов антрациклиновых антибиотиков с различными фармакологически активными соединениями, включая как низкомолекулярные соединения, так и биополимеры, например моноклональные антитела.

Ожидать внедрения в практику (в случае успешных клинических испытаний), вероятно, возможно лишь тех перспективных полусинтетических производных, которые сравнительно легко, в две-три стадии, получаются химической модификацией природных антибиотиков. Резюмируя сказанное, можно заключить, что химия антрациклиновых антибиотиков еще не исчерпала себя и, надо надеяться, в недалеком будущем будут получены еще более интересные и полезные для практики полусинтетические антрациклиновые антибиотики.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олсуфьева Е. Н. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 11. С. 1445–1464.
2. Hauzer E. M., Ellenberg S. R. // Chem. Rev. 1986. V. 86. № 1. P. 35–67.
3. Pelyvas I. F., Monneret C., Herczegh P. // Synthetic Aspects of Aminodeoxy Sugars of Antibiotics. N. Y.: Springer-Verlag, 1988.
4. Wiley P. F., Elrod D. W., Houser D. W., Johnson J. L., Moscowitz A., Pshigoda L. M., Krueger W. C. // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 23. P. 4030–4038.
5. Brodasky T. F., Reusser F. // J. Antibiotics. 1974. V. 27. № 11. P. 809–813.
6. Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Противоопухолевые антибиотики. М.: Медицина, 1987.
7. Anthracycline and Anthracenedione — Based Anticancer Agents. Bioactive Molecules. V. 6/Ed. Lown J. W. Elsevier, 1988.
8. Israel M., Potti G. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 2. P. 187–191.
9. Олсуфьева Е. Н., Александрова Л. Г., Розынов Б. В., Потанова Н. П., Рубашева Л. М., Поваров Л. С. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. № 10. С. 729–735.
10. Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С. // Антибиотики. 1980. Т. 25. № 5. С. 333–338.
11. Komiya T., Matsuzawa Y., Oki T., Inui T., Takahashi Y., Naganawa H., Takeuchi T., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1977. V. 30. № 1. P. 619–621.
12. Патент Японии 5925, 327 (8425, 327).
13. Aszalos A., Masy M. L., Sagas S. V., Luc V., Kalita C. // Biochem. Pharmacol. 1979. V. 28. P. 335–337.
14. Поваров Л. С., Бакина Е. В., Лажко Э. И., Орлова Г. И., Жукова О. С., Обидняк Н. А., Юрченко Н. Я., Глазкова Т. Ю., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 4. С. 559–568.

15. *Preobrazhenskaya M. N., Bakina E. V., Povarov L. S., Lazhko E. I., Aleksandrova L. G., Balzarini Y., DeClerq E.* // J. Antibiotics. 1991. V. 44. № 2. P. 192–199.
16. *Israel M., Potti P. G., Seshadri R.* // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 9. P. 1223–1228.
17. *Averbuch S. D., Clawson R. E., Bachur N. R., Felsted R. L.* // Cancer Chemother. Pharmacol. 1986. V. 16. № 3. P. 211–217.
18. Патент Великобритании 2,201,419. СА 1989. 110: 232022.
19. *Голыиков В. В., Козлова Н. В., Ярцева И. В., Преображенская М. Н.* // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15. № 2. С. 227–280.
20. Immunconjugates. Antibody Conjugates in Radiomaging and Therapy of Cancer/Ed. Vogel C.-W. N. Y., 1987. P. 192–193.
21. *Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В.* // Антибиотики и мед. биотехнология. 1987. Т. 32. № 6. С. 403–412.
22. *Пларэ Н. А., Васильев А. Е.* Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. С. 124.
23. *Sela B.-A., Levin Y.* // Cancer Treatm. Repts. 1981. V. 65. № 3, 4. P. 277–281.
24. *Monsigny M., Kieda C., Roche A.-C., Delmoite F.* // FEBS Lett. 1980. V. 119. P. 181–186.
25. *Chakravarty P. K., Carl P. L., Weber M. J., Katzenellenbogen J. A.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 5. P. 638–644.
26. *Dzieduszycka M., Stefansky B., Borowski E., Martelli S.* // Farmaco. Ed. sci. 1986. V. 41. № 11. P. 881–891.
27. *Baurain R., Masquelier M., Deprez-De Companeere, Truet A.* // J. Med. Chem. 1980. V. 23. № 11. P. 1171–1174.
28. *Шепелевцева Н. Г., Гольдберг Л. Е., Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С.* // Антибиотики. 1982. Т. 27. № 1. С. 57–61.
29. Drug Design: Fact or Fantasy?/Ed. Jolles G., Wooldridge K. R. N. Y.: Acad. Press, 1984. P. 3–18.
30. *Тарасова В. Е., Ульянова Л. А., Шепелевцева Н. Г., Гольдберг Л. Е.* // Материалы III Всесоюз. совещания «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Черноголовка, 1987. С. 124–127.
31. *Тарасова В. Е., Ульянова Л. А., Юдина О. И., Гольдберг Л. Е., Поваров Л. С., Олсуфьева Е. Н., Бычкова Е. Н., Шепелевцева Н. Г.* // Антибиотики и химиотерапия. 1990. Т. 35. № 4. С. 21–24.
32. *Oki T., Kitamura I., Matsuzawa Y., Shibamoto N., Ogasawara T., Yoshimoto A., Imai T., Naganawa H., Takeuchi T., Umezawa H.* // J. Antibiotics. 1979. V. 32. № 8. P. 801–819.
33. *Stepanska B., Dzieduszycka M., Bontemps-Gracz M., Borowski E., Martelli S.* // J. Antibiotics. 1988. V. 41. № 2. P. 193–198.
34. Патент СССР 1054352.
35. Anthracycline Antibiotics // Ed. ElKhadem H. S. N. Y.: Acad. Press, 1982.
36. *Lameh J., Chang L. F., Israel M., Chuang R. Y.* // Anticancer Res. 1988. V. 8. № 4. P. 689–693.
37. Патент Японии 6293298 (8793298).
38. *Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С., Потанова Н. П.* // Антибиотики. 1982. Т. 27. С. 488–493.
39. *Поваров Л. С., Гольдберг Л. Е., Тарасова В. Е., Ульянова Л. А., Олсуфьева Е. Н., Шепелевцева Н. Г., Вергоградова Т. П., Шевнюк Л. А., Юдина О. И., Степанова Э. С.* // Материалы Всесоюз. симпозиума «Количественные аспекты химических воздействий в онкологии». Л., 1985. С. 48–49.
40. *Олсуфьева Е. Н., Розынов Б. В.* // Биоорганическая химия. 1990. Т. 16. № 6. С. 856–862.
41. *Acton E. M., Tong G. L., Mosher C. W., Wolgemuth R. L.* // J. Med. Chem. 1984. V. 27. № 5. P. 638–645.
42. *Takahashi Y., Kinoshita M., Masuda T., Tatsuda K., Takeuchi T., Umezawa H.* // J. Antibiotics. 1982. V. 35. № 1. P. 117–118.
43. *Umezawa H., Nakajima S., Kawai T., Komeshima N., Yoshimoto H., Urata T., Odagawa A., Otsuki N., Tatsuta K.* // J. Antibiotics. 1987. V. 40. № 7. P. 1058–1061.
44. Патент ФРГ 3609052 А1.
45. *Олсуфьева Е. Н., Тодорова Н. П., Ярцева И. В., Розынов Б. В., Шепелевцева Н. Г., Преображенская М. Н.* // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15. № 11. С. 1569–1572.
46. *Komeshima N., Kawai H., Nakajima S., Watanabe M., Tsuruo T., Takeuchi T., Otake N.* // J. Antibiotics. 1989. V. 42. № 9. P. 1424–1429.
47. *Acton E. M.* // Cancer Bull. 1985. V. 37. № 4. P. 173–179.
48. *Acton E. M., Tong G. L., Taylor D. L., Filippi J. A., Wolgemuth R. L.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1225–1230.
49. *Збарский В. В., Потанова Н. П., Бражникова М. Г., Розынов Б. В., Сибельдина Л. А., Шенегов Н. Ф.* // Антибиотики. 1980. Т. 25. № 7. С. 488–492.
50. *Поваров Л. С.* // Успехи биол. химии. 1982. Т. 22. С. 225–244.
51. *Ajito K., Ikeda D., Komuro K., Nosaka C., Wako N., Kondo S., Takeuchi T.* // J. Antibiotics. 1989. V. 42. № 7. P. 1133–1144.