



УДК 547.854.4'455.466.057

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДИНОВЫХ 2'-ДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОСТАТКОМ ХИНАЛЬДИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 1995 г. Л. В. Эктова, И. В. Ярцева, Е. В. Хорошева, Т. П. Иванова,  
Н. П. Яворская, С. Я. Мельник\*

Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Поступила в редакцию 27.10.94 г.

Синтезированы О-хинальдиноильные производные тимидина, 2'-дезоксинуридина и 5-триметилсил-2'-дезоксинуридина. В результате взаимодействия 5'-амино-5'-дезокситимидина с пентафторфениловым эфиром хинальдиноилной кислоты или с 4-(хинолин-2-карбониламино)масляной кислотой получены 5'-дезоксидеокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)- и 5'-дезоксидеокси-5'-[(хинолин-2-карбониламино)бутироиламино]тимидин. Антипролиферативные свойства в отношении клеток *CaOv in vitro* найдены у большинства синтезированных производных нуклеозидов с хинальдиноилной кислотой ( $CE_{50} \sim 10^{-5}$  М). 3'-О-Хинальдиноилтимидин обладает противоопухолевой активностью *in vivo*. С использованием метода флуоресцентных зондов изучено взаимодействие 3'- и 5'-О-хинальдиноил-, а также 3',5'-ди-О-хинальдиноилтимидина с ДНК.

*Ключевые слова:* пиримидиновые 2'-дезоксинуклеозиды, хинальдиноилная кислота, синтез, цитотоксичность, противоопухолевые свойства, влияние на структуру ДНК.

В литературе имеются сведения о том, что введение ацильного остатка в молекулу нуклеозидов приводит к появлению у аналога противоопухолевой активности [1] или к ее усилению по сравнению с активностью исходного нуклеозид-антиметаболита [2 - 4]. Продолжая исследования по модификации пиримидиновых нуклеозидов по углеводному остатку с использованием производных гетероарилкарбоновых кислот [5, 6], мы изучили взаимодействие 2'-дезоксинуклеозидов – тимидина, его 5'-амино-5'-дезоксидеоксианалога, а также 2'-дезоксинуридина и его 5-триметилсил-2'-дезоксидеоксипроизводного – с производными хинальдиноилной кислоты, исследовали антипролиферативные свойства синтезированных аналогов и их влияние на структуру ДНК из эритроцитов цыпленка.

При взаимодействии хлорангидрида хинальдиноилной кислоты с незащищенными 2'-дезоксинуклеозидами (I), (VI) и (VIII) в присутствии DMAP в хлористом метиле при 20 - 22°C образуются

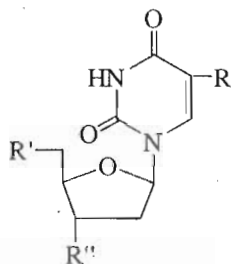
3',5'-ди-О-ацильные производные (II), (VII) и (IX) соответственно с выходом 80 - 90%. Для получения 5'-О-ацильного производного мы воспользовались реакцией Мицунобу [7]: из тимидина (VIII) и хинальдиноилной кислоты в THF в присутствии диэтилазодикарбоксилата синтезировали 5'-О-хинальдиноилтимидин (XV) с выходом 20%. В дальнейшем для синтеза монозамещенных дезокси-нуклеозидов в качестве исходных использовали 5'-О-третил- (III), (X) или 3'-О-ацетилнуклеозиды (XIII). Взаимодействие их с хлорангидридом хинальдиноилной кислоты и последующее деблокирование в кислой среде привели к соединениям (V), (XII) и (XV). Чтобы получить производное с амидной связью, 5'-амино-5'-дезокситимидин (XVI) [8, 9] вводили в реакцию с пентафторфениловым эфиром хинальдиноилной кислоты в этилацетате, что привело к 5'-дезоксидеокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)бутироиламино]тимидину (XVII) с выходом 40%.

Осуществлен также синтез 5'-дезоксидеокси-5'-[(хинолин-2-карбониламино)бутироиламино]тимидина (XIX), в котором остаток хинальдиноилной кислоты присоединен к нуклеозиду с использованием в качестве мостика 4-аминомасляной кислоты. Это давало возможность оценить влияние удаленности модифицирующей группы от углеводного цикла нуклеозидов на цитотоксичность

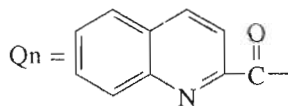
Сокращения: DCC – 1,3-дициклогексилкарбодимид, DMF – N,N-диметилформамид, THF – тетрагидрофуран, DMAP – 4-диметиламинопиридин, EEDQ – 2-этоксидеокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, Hst – Hoechst 33258, тригидрохлорид 2'-(4-гидроксибензил)-5-(4-метил-1-пиперазинил)-2,5'-би-1H-бензимидазола, Et<sub>3</sub>NBr – бромистый этидий.

\* Автор для переписки.

синтезируемого аналога. С этой целью N-оксисукцинимидный эфир хинальдиновой кислоты [10] конденсировали с 4-аминомасляной кислотой и образующуюся 4-(хинолин-2-карбониламино)масляную кислоту (XVIII) вводили в реакцию с 5'-аминонуклеозидом (XVI) в THF в присутствии EEDQ.



- (I) R = H, R' = R'' = OH  
 (II) R = H, R' = R'' = OQn  
 (III) R = H, R' = OTr, R'' = OH  
 (IV) R = H, R' = OTr, R'' = OQn  
 (V) R = H, R' = OH, R'' = OQn  
 (VI) R = SiMe<sub>3</sub>, R' = R'' = OH  
 (VII) R = SiMe<sub>3</sub>, R' = R'' = OQn  
 (VIII) R = CH<sub>3</sub>, R' = R'' = OH  
 (IX) R = CH<sub>3</sub>, R' = R'' = OQn  
 (X) R = CH<sub>3</sub>, R' = OTr, R'' = OH  
 (XI) R = CH<sub>3</sub>, R' = OTr, R'' = OQn  
 (XII) R = CH<sub>3</sub>, R' = OH, R'' = OQn  
 (XIII) R = CH<sub>3</sub>, R' = OH, R'' = OAc  
 (XIV) R = CH<sub>3</sub>, R' = OQn, R'' = OAc  
 (XV) R = CH<sub>3</sub>, R' = OQn, R'' = OH  
 (XVI) R = CH<sub>3</sub>, R' = NH<sub>2</sub>, R'' = OH  
 (XVII) R = CH<sub>3</sub>, R' = NH-Qn, R'' = OH  
 (XIX) R = CH<sub>3</sub>, R' = NHCO(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>NH-Qn, R'' = OH



Строение синтезированных соединений изучено спектральными методами. Наличие в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР (табл. 1) синтезированных соединений сигнала протона при атоме азота N<sup>3</sup>, а также сигналов хинальдиноильных протонов подтверждает присоединение хинальдиновой кислоты именно к углеводной части молекулы. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов углеводных и хинальдиноильных протонов свидетельствует о наличии в молекуле соединений (IV), (V), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XVII) и (XIX) одного, а у соединений (II), (VII) и (IX) двух ацильных остатков. В спектрах производных (V) и (XII) сигнал протона H<sup>3'</sup> смещен в слабое поле на ≈1 м. д. по сравнению с нуклеозидами (XV) и (XVII), что обусловлено дезэкранирующим эффектом 3'-O-

ацильной группы. У нуклеозида (XV) дезэкранирующее влияние ацильного остатка вызывает слабopольный сдвиг сигналов протонов H<sup>5'a</sup> и H<sup>5'b</sup> на ≈0.5 - 0.7 м. д. по сравнению с соединением (XII), что согласуется с приписываемой ему структурой 5'-O-ацильного производного. В спектрах 3',5'-ди-O-хинальдиноилнуклеозидов (II), (VII) и (IX) наблюдается смещение в слабое поле сигналов протонов H<sup>3'</sup>, H<sup>5'a</sup> и H<sup>5'b</sup> по сравнению с 3'- (XV), (XVII) и 5'-O-незамещенными соединениями (V), (XII).

Антипролиферативное действие синтезированных соединений изучено на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv (табл. 2). Показано, что производные нуклеозидов и хинальдиноовой кислоты, содержащие как один ((V), (XII), (XV)), так и два O-хинальдиноильных остатка ((II), (VII), (IX)), а также амидопроизводное (XVII) подавляют включение тимидина в ДНК клеток на 70 - 82%. Исключение составляет соединение (XIX), которое, как и свободная хинальдиновая кислота, не обладает антипролиферативной активностью.

При изучении противоопухолевой активности *in vivo* показано, что 3'-O-хинальдиноилтимидин (XII) при пятикратном внутривенном введении в дозе 100 - 150 мг/кг тормозит рост солидных опухолей - карциномы легкого Льюис LLC и аденокарциномы Ca755 - на 70 - 87 и 60 - 64% соответственно. Активность 5'-O-хинальдиноилтимидина (XV) выражена слабее; в дозе 120 - 200 мг/кг при аналогичном режиме введения торможение роста опухоли LLC составляет 50 - 68%. Оба соединения не оказывают терапевтического воздействия на лимфолейкоз P388.

С использованием метода флуоресцентных зондов изучено влияние соединений (IX), (XII) и (XV) на структуру ДНК из эритроцитов цыпленка. В качестве флуорофоров выбраны Hoechst 33258 и EtdBr, отличающиеся друг от друга типом связывания с ДНК: Hst связывается за счет водородных связей на внешней стороне малой бороздки, а EtdBr интеркалирует в ДНК и изменяет шаг двойной спирали [11, 12]. Были изучены спектры флуоресценции и поляризации флуоресценции при титровании комплекса ДНК-нуклеозид-Hst этидийбромидом. Показано, что 3'- (XII) и 5'-O-хинальдиноилтимидин (XV) препятствуют тушению флуоресценции Hst при титровании этидийбромидом: интенсивность флуоресценции падает на 10 - 12% (для сравнения - в случае 3',5'-ди-O-хинальдиноилтимидина (IX) - на 40%, в контроле - на 80 - 90%) (рис. 1). Изменение полуширины спектра флуоресценции и наличие длинноволнового сдвига максимума флуоресценции (данные не приводятся) указывают на увеличение подвижности Hst в изучаемом комплексе в присутствии нуклеозидов.

Таблица 1. Данные спектров <sup>1</sup>H-ЯМР синтезированных соединений в CDCl<sub>3</sub> (соединений (V), (XVIII) – в CD<sub>3</sub>OD, (XVII), (XIX) – в DMSO-d<sub>6</sub>)

| Соединение | Химические сдвиги, δ, м. д. |           |            |                  |           |           |           |                    |                    |   |  |
|------------|-----------------------------|-----------|------------|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------------------|---|--|
|            | N <sup>3</sup> H            | H6        | H1'        | H2'a             | H2'б      | H3'       | H4'       | H5'a               | H5'б               | Другие протоны  |  |
| (II)       | 8.73<br>с                   | 8.53<br>д | 6.79<br>т  | 3.10<br>м        | 2.82<br>м | 5.80<br>м | 4.73<br>м | 4.93<br>м          | 4.67<br>м          | 8.36д, 8.34д, 8.33д, 8.27д, 8.18д, 8.09д, 7.94м, 7.91м, 7.82м (2H), 7.69м (2H) (2Qn); 5.48д (5H)  |  |
| (IV)       | 8.40<br>с                   | 7.80<br>д | 6.52<br>т  | 2.54<br>м        | 2.82<br>м | 5.81<br>м | 4.43<br>м | 3.71<br>м          | 3.55<br>м          | 8.33д, 8.30д, 8.14д, 7.90м, 7.81м, 7.67м (Qn); 7.45 - 7.20 (Тг); 5.39д (H5)   |  |
| (V)        | 8.48<br>с                   | 8.10<br>д | 6.52<br>т  | 2.51<br>м        | 2.73<br>м | 5.72<br>м | 4.42<br>м | 3.98<br>м          | 3.94<br>м          | 8.48д, 8.27д, 8.22д, 8.00м, 7.87м, 7.73м (Qn); 5.77д (H5)   |  |
| (VII)      | 8.32<br>с                   | 7.87<br>д | 6.77<br>т  | 3.44<br>м        | 3.13<br>м | 5.97<br>м | 4.98<br>м | 5.13<br>м          | 4.89<br>м          | 8.51д, 8.49д, 8.37д, 8.35д, 8.33д, 8.21д, 8.08дд, 8.05дд, 8.00м, 7.95м, 7.86м, 7.84м (2Qn); 0.18 (SiMe <sub>3</sub> )   |  |
| (IX)       | 9.08<br>с                   | 8.08<br>с | 6.80<br>т  | 3.22<br>м        | 2.79<br>м | 5.82<br>м | 4.72<br>м | 4.90<br>м          | 4.70<br>м          | 8.34д, 8.33д, 8.32д, 8.27д, 8.19д, 8.04д, 7.93м, 7.91м, 7.82м, 7.79м, 7.68м (2H) (2Qn); 1.25с (CH <sub>3</sub> )  |  |
| (XI)       | 8.47<br>с                   | 7.66<br>с | 6.59<br>т  | 2.59<br>м        | 2.78<br>м | 5.82<br>м | 4.41<br>м | 3.64<br>м          | 3.58<br>м          | 8.31д, 8.28д, 8.13д, 7.89м, 7.80м, 7.66м (Qn); 7.50 - 7.20 (Тг); 1.46с (CH <sub>3</sub> )   |  |
| (XII)      | 8.50<br>с                   | 7.56<br>с | 6.40<br>т  | 2.63<br>м        | 2.70<br>м | 5.74<br>м | 4.38<br>м | 4.07<br>м          | 4.03<br>м          | 8.33д, 8.31д, 8.15д, 7.90м, 7.81м, 7.67м (Qn); 1.94с (CH <sub>3</sub> )   |  |
| (XIV)      | 8.86<br>уш. с               | 8.02<br>с | 6.61<br>дд | 3.05<br>м        | 2.46<br>м | 5.42<br>м | 4.43<br>м | 4.76<br>дд         | 4.59<br>дд         | 8.36д, 8.25д, 8.01д, 7.92д, 7.78м, 7.68м (Qn); 2.15с (OAc); 1.23д (CH <sub>3</sub> )  |  |
| (XV)       | 8.97<br>с                   | 7.84<br>с | 6.59<br>т  | 2.79<br>м        | 2.43<br>м | 4.63<br>м | 4.39<br>м | 4.73<br>м          | 4.57<br>м          | 8.34д, 8.21д, 8.06д, 7.90м, 7.77м, 7.65м (Qn); 3.62с (OH); 1.37с (CH <sub>3</sub> )   |  |
| (XVII)     | 9.03<br>с                   | 7.55<br>с | 6.19<br>т  | 2.07 - 2.24<br>м | 2.24<br>м | 4.31<br>м | 4.02<br>м | 3.65*<br>м         | 3.65*<br>м         | 8.57д, 8.18д, 8.13д, 8.08д, 7.87м, 7.72м (Qn); 5.37уш.с (3'-OH); 1.74 (CH <sub>3</sub> )  |  |
| (XVIII)    | —                           | —         | —          | —                | —         | —         | —         | —                  | —                  | 8.44д, 8.18д (2H), 8.16д, 7.94д, 7.81м, 7.64м (Qn); 3.54м (NH-CH <sub>2</sub> ), 2.43т (CH <sub>2</sub> -NH), 1.99м (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )  |  |
| (XIX)      | 8.05<br>уш. с               | 7.46<br>с | 6.12<br>т  | 2.00 - 2.15<br>м | 2.15<br>м | 4.14<br>м | 3.75<br>м | 3.20 - 3.60**<br>м | 3.20 - 3.60**<br>м | 8.55д, 8.14д (2H), 8.07д, 7.87м, 7.71м (Qn); 8.95т (NH), 3.20 - 3.60**м (NH-CH <sub>2</sub> ), 2.20м (CH <sub>2</sub> -NH), 1.04м (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 5.32д (3'-OH); 1.78с (CH <sub>3</sub> ) |  |

\* Сигнал перекрыт растворителем.

\*\* Сигналы перекрываются.

Таблица 1. Окончание

| Соединение | Константы спин-спинового взаимодействия, Гц |         |         |          |         |         |        |         |         |          |  |
|------------|---|---------|---------|----------|---------|---------|--------|---------|---------|----------|--|
|            | 5,6   | 1', 2'a | 1', 2'б | 2'a, 2'б | 2'a, 3' | 2'б, 3' | 3', 4' | 4', 5'a | 4', 5'б | 5'a, 5'б |  |
| (II)       | 8.1   | 9.4     | 5.7     | 14.2     | 6.1     | 0.8     | 0.8    | 1.8     | 2.4     | 12.1     |  |
| (IV)       | 8.0   | 8.2     | 5.9     | 14.5     | 7.0     | 1.9     | 1.9    | 2.6     | 2.4     | 10.4     |  |
| (V)        | 8.4   | 8.5     | 5.7     | 14.5     | 6.5     | 1.8     | 1.8    | 2.7     | 2.7     | 12.0     |  |
| (VII)      | -   | 8.9     | 5.4     | 14.5     | 6.0     | 1.6     | 1.6    | 2.5     | 2.3     | 12.0     |  |
| (IX)       | -   | 9.7     | 5.4     | 14.3     | 6.4     | 0.8     | 1.0    | 2.5     | 2.0     | 12.7     |  |
| (XI)       | -   | 8.9     | 5.2     | 14.4     | 6.2     | 2.0     | 2.0    | 2.5     | 2.6     | 10.6     |  |
| (XII)      | -   | 8.2     | 6.2     | 14.3     | 5.3     | 2.7     | 2.7    |         |         |          |  |
| (XIV)*     | -   | 9.9     | 5.2     | 13.7     | 6.0     | <0.1    | <1.0   | 1.9     | 2.2     | 12.1     |  |
| (XV)       | -   | 8.8     | 5.6     | 13.3     | 6.2     | 2.0     | 2.0    | 3.0     | 3.0     | 12.0     |  |
| (XIX)      | -   | 7.7     | 7.7     | 13.3     | 6.2     | 3.0     |        |         |         |          |  |

\*  $J_{\text{CH}_3, 6\text{H}}$  0.8 Гц.

Измерение поляризации флуоресценции комплекса ДНК–нуклеозид–Hst в процессе титрования этидийбромидом показало, что соединения (XII) и (XV) вызывают уменьшение коэффициента поляризации Hst и очень незначительно влияют на коэффициент поляризации EtdBr (рис. 2а, 2б), т.е. изменяют подвижность Hst и не конкурируют за места связывания EtdBr.

Полученные данные позволяют заключить, что 3'- (XII) и 5'-О-хинальдиноилтимидин (XV) не являются интеркаляторами, и изменение подвижности Hst обусловлено, по-видимому, конкуренцией за места связывания в области малой бороздки ДНК. В отличие от монопроизводных (XII) и (XV) 3',5'-ди-О-хинальдиноилтимидин (IX) при взаимодействии с ДНК вызывает синхронные изменения коэффициентов поляризации Hst и EtdBr (рис. 2в), что указывает на одновременные изменения пространственных характеристик мест связывания как внешнего флуорофора (Hst), так и интеркалятора (EtdBr). Таким образом, соединение (IX), по-видимому, имеет внешнее и внутреннее связывание с ДНК.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ). Внутренний стандарт – тетраметилсилан. Для обозначения формы сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет, дд – дублет дублетов. УФ-спектры получены на спектрофотометре Specord UV-VIS (ФРГ). Длина оптического пути 1 см. Растворитель – этанол. Приведены значения λ<sub>max</sub> (нм), в скобках – lg(ε, М<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>). Измерение флуоресценции проводили на флуориметре Hitachi F-4010 (Япония); длина волны возбуждения 350 нм, скорость сканирования 120 нм/с, щель 3 нм, кювета 4 × 4 × 40 мм, объем аликвоты 1 мл.

В экспериментах использовали хинальдиновую кислоту и диэтилазодикарбоксилат (Merck, ФРГ), DCC (Ferak, ФРГ), EEDG, 2'-дезоксигуанидин и тимидин (Fluka, Швейцария), трифенилфосфин (La Chema, СР), Hst и EtdBr (Serva, ФРГ), ДНК из эритроцитов цыпленка (Reanal, ВР).

ТСХ проводили на силуфоле UV<sub>254</sub> (Kavallier, ЧР), препаративную хроматографию – на пластинах (20 × 20 см) с силикагелем LSL<sub>254</sub> 5 - 40 мкм (Chemapol, ЧР) (толщина слоя 1 мм) в смесях растворителей: бензол–ацетон, 1 : 1 (А), хлороформ–метанол, 20 : 1 (Б), хлороформ–метанол, 11 : 1 (В). Элементные анализы синтезированных соединений на содержание N удовлетворительно совпадают с вычисленными значениями.

Цитотоксические свойства синтезированных соединений изучали на культуре клеток карциномы яичника человека СаОv по изменению вклю-

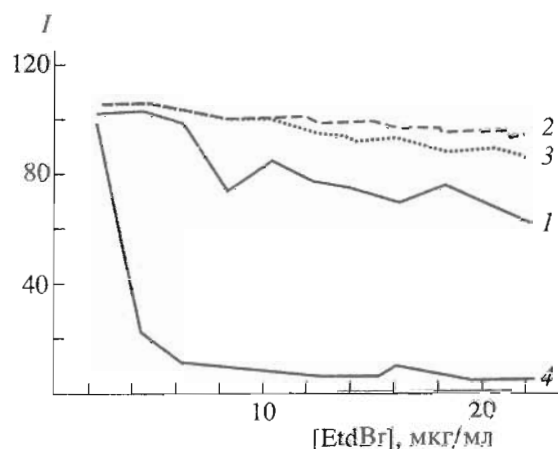


Рис. 1. Влияние нуклеозидов (IX), (XII) и (XV) (кривые 1 - 3 соответственно) на интенсивность флуоресценции Hst в комплексе ДНК–нуклеозид–Hst при титровании комплекса этидийбромидом; 4 – контроль (без нуклеозида); концентрации: ДНК – 1 мкг/мл, Hst – 10<sup>-6</sup> М, EtdBr – 2 - 20 мкг/мл, нуклеозидов – 10<sup>-5</sup> М.

чения [<sup>3</sup>H]тимидина в ДНК по методике, описанной в работе [13]. Противоопухолевую активность исследовали в опытах на мышах-гибридах первого поколения ВDF<sub>1</sub> с перевиваемым лимфолейкозом Р388 и солидными опухолями – аденокарциномой молочной железы Са755 и раком легкого Льюис LLC.

**О-Хинальдиноильные производные нуклеозидов.** Смесь, состоящую из 0.54 ммоль хинальдиновой кислоты и 3 мл тионилхлорида, нагревали при кипении 4 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 6 мл хлористого метилена, 1.15 ммоль DMAP и 0.27 ммоль нуклеозида (I), (VI) или (VIII) либо 0.54 ммоль производного (III), (X) или (XIII). Смесь перемешивали 18 ч при 20 - 22°C, затем отгоняли растворитель в вакууме, остаток очищали хроматографией на пластинах.

Таблица 2. Антипролиферативные свойства синтезированных соединений (при концентрации 10<sup>-4</sup> М) в отношении клеток СаОv in vitro

| Соединение | Ингибирование включения [ <sup>3</sup> H]тимидина в ДНК, % | СЕ <sub>50</sub> * × 10 <sup>5</sup> , мкг/мл |
|------------|--|---|
| (II)       | 73   | 0.5   |
| (V)        | 73   | 0.5   |
| (VII)      | 72   | 5.0   |
| (IX)       | 82   | 6.0   |
| (XII)      | 72   | 0.4   |
| (XV)       | 81   | 6.0   |
| (XVII)     | 71   | 5.0   |

\* СЕ<sub>50</sub> – концентрация препарата, вызывающая 50%-ное торможение включения тимидина в ДНК.

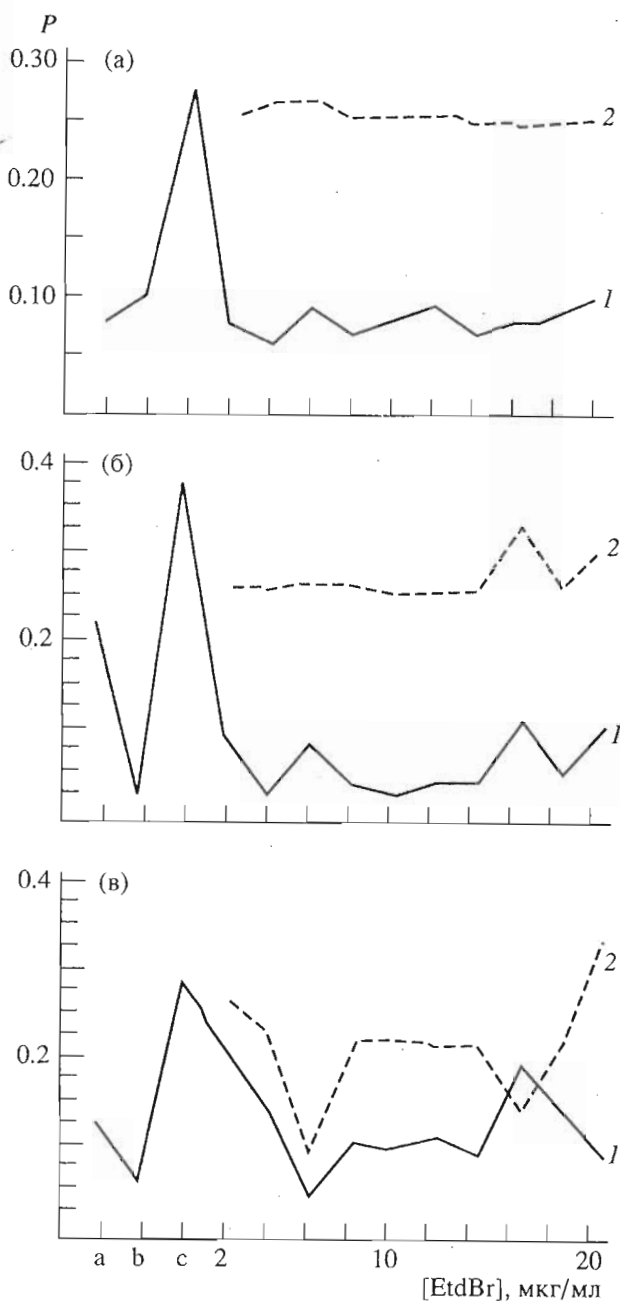


Рис. 2. Влияние нуклеозидов (IX), (XII) и (XV) на коэффициент поляризации ( $P$ ) Hst (1) и EtDBr (2) при титровании комплекса ДНК-нуклеозид-Hst этидийбромидом: а - ДНК; б - ДНК + (XV) (а), ДНК + (XII) (б), ДНК + (IX) (в); с - ДНК + (XV) + Hst (а), ДНК + (XII) + Hst (б), ДНК + (IX) + Hst (в); концентрации: ДНК - 1 мкг/мл, Hst -  $10^{-6}$  М, EtDBr - 2 - 20 мкг/мл, нуклеозидов -  $10^{-5}$  М.

**3',5'-Ди-О-хинальдиноил-2'-дезоксуридин (II).** Выход 125 мг (85%).  $R_f$  0.6 (А). УФ-спектр: 242 (4.66), 290 (3.99).

**5'-О-Тритил-3'-О-хинальдиноил-2'-дезоксуридин (IV).** Выход 330 мг (97.3%).  $R_f$  0.6 (Б). УФ-спектр: 242 (4.64), 260 (4.13).

**3',5'-Ди-О-хинальдиноил-5-триметилсилил-2'-дезоксуридин (VII).** Выход 118 мг (81.9%).  $R_f$  0.9 (А), двукратное пропускание растворителей через пластину. УФ-спектр: 242 (4.65), 267 (4.22).

**3',5'-Ди-О-хинальдиноилтимидин (IX).** Выход 130 мг (87.5%).  $R_f$  0.6 (А). УФ-спектр: 242 (4.61), 270 (4.12).

**5'-О-Тритил-3'-О-хинальдиноилтимидин (XI).** Выход 320 мг (85.3%).  $R_f$  0.9 (Б), двукратное пропускание растворителей через пластину. УФ-спектр: 242 (4.62), 260 (4.12).

**3'-О-Ацетил-5'-О-хинальдиноилтимидин (XIV).** Выход 180 мг (79%).  $R_f$  0.7 (Б). УФ-спектр: 240 (4.41), 266 (3.66).

**3'-О-Хинальдиноил-2'-дезоксуридин (V).** Раствор 240 мг (0.38 ммоль) 5'-О-триметил-3'-О-хинальдиноил-2'-дезоксуридина (IV) в 10 мл 1% хлористого водорода в абс. метаноле выдерживали 1 ч при 20 - 22°C, реакционную смесь нейтрализовали добавлением 0.46 г  $Ag_2CO_3$ , осадок отделяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластинах в системе А. Из зоны с  $R_f$  0.4 выделяли соединение (V). Выход 115 мг (78%). УФ-спектр: 240 (4.48), 265 (3.96).

**3'-О-Хинальдиноилтимидин (XII).** Раствор 300 мг (0.47 ммоль) 5'-О-триметил-3'-О-хинальдиноилтимидина (XI) в 3 мл 80% уксусной кислоты нагревали при кипении 10 мин, охлаждали до 20 - 22°C, выпавший осадок отделяли. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали на пластинах в системе А. Из зоны с  $R_f$  0.4 выделяли соединение (XII). Выход 120 мг (64.4%). УФ-спектр: 241 (4.46), 267 (3.94).

**5'-О-Хинальдиноилтимидин (XV).** а) Получали аналогично соединению (V) из 220 мг (5 ммоль) 3'-О-ацетил-5'-О-хинальдиноилтимидина (XIV) и 10 мл 1% хлористого водорода в метаноле. Из зоны с  $R_f$  0.4 (А) выделяли соединение (XV). Выход 130 мг (65.3%). УФ-спектр: 240 (4.44), 267 (3.92).

б) К смеси 52 мг (0.3 ммоль) хинальдиновой кислоты, 73 мг (0.3 ммоль) тимидина (I), 80 мг (0.3 ммоль) трифенилфосфина в 1.5 мл THF добавляли раствор 53 мг (0.3 ммоль) диэтилазодикарбоксилата в 2 мл THF. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 20 - 22°C и 7 ч при 50°C. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на пластинах в системе А. Из зоны с  $R_f$  0.4 выделяли соединение (XV). Выход 24 мг (20%).

**5'-Дезокси-5'-О-хинальдинамидотимидин (XVII).** Смесь, состоящую из 87 мг (0.5 ммоль) хинальдиновой кислоты, 103 мг (0.5 ммоль) ДСС и 92 мг (0.5 ммоль) пентафторфенола в 6 мл этилацетата, перемешивали при 20 - 22°C. Через 18 ч осадок дициклогексилмочевины отделяли, к фильтрату добавляли раствор 120 мг (0.5 ммоль) 5'-амино-5'-дезокситимидина [8, 9] в 0.5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали 14 ч при 20 - 22°C,

затем упаривали в вакууме растворитель, остаток очищали препаративной ТСХ в системе В при трехкратном пропускании растворителей через пластину. Из зоны с  $R_f$  0.4 выделяли соединение (XVII). Выход 83 мг (40%). УФ-спектр: 238 (4.71), 265 (4.20).

**4-(Хинолин-2-карбониламино)масляная кислота (XVIII).** Смесь, состоящую из 1.69 г (6.24 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира хинальдиновой кислоты [10], 0.62 г (6.01 ммоль) 4-аминомасляной кислоты и 42 мл 50% этанола, перемешивали 10 ч при 20 - 22°C. Растворитель упаривали в вакууме до 1/2 первоначального объема, остаток оставляли в холодильнике при 4°C. Выпавший осадок отделяли, промывали охлажденным 50% этанолом, сушили в вакууме над  $P_2O_5$ . Выход 1.1 г (62%),  $R_f$  0.4 (Б). УФ-спектр: 238 (4.58), 295 (3.22).

**5'-Дезокси-5'-[(хинолин-2-карбониламино)бутироиламино]тимидин (XIX).** К суспензии 90 мг (0.37 ммоль) 5'-амино-5'-дезокситимидина [8, 9] и 96 мг (0.37 ммоль) соединения (XVIII) в 10 мл THF добавляли 91 мг (0.37 ммоль) EEDQ, реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластине в системе В при шестикратном пропускании смеси растворителей через пластину. Из зоны с  $R_f$  0.4 выделяли соединение (XIX). Выход 36 мг (20%). УФ-спектр: 239 (4.68), 263 (4.21).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takamura T., Kato T., Arakawa E., Ogawa S., Kato T. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. № 10. P. 2828 - 2831.
2. Ozaki S., Akiyama T., Ike Y., Mori H., Hoshi A. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. № 12. P. 3405 - 3408.
3. Ozaki S., Akiyama T., Morita T., Kumegawa M., Nagase T., Uehara N., Hoshi A. // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38. № 11. P. 3164 - 3166.
4. Hatamura E., Prystasz M., Verheyden J.P.H., Mof-fatt J.G. // J. Med. Chem. 1976. V. 19. № 5. P. 667 - 674.
5. Макутова С.В., Плихтяк И.Л., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Мельник С.Я. // Биооргани. химия. 1995. Т. 21. № 4. С. 293 - 299.
6. Плихтяк И.Л., Макутова С.В., Иванова Т.П., Ярцева И.В., Мельник С.Я. // Биооргани. химия. 1995. Т. 21. № 6. С. 461 - 467.
7. Mitsunobu O., Kimura J., Fujisava J. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1972. V. 45. № 1. P. 245 - 247.
8. Reist E., Benites A., Goodman L. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. № 3. P. 554 - 558.
9. Horwitz J., Tomson A., Urbanski J., Chua J. // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 9. P. 3045 - 3048.
10. Горюнова О.В., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Машалова Н.А., Кикоть Б.С., Мельник С.Я. // Биооргани. химия. 1995. Т. 21. № 8. С. 617 - 624.
11. Умецкая В.Н., Розанов Ю.М. // Биофизика. 1990. Т. 35. № 3. С. 399 - 401.
12. Bauer W., Vinograd J. // J. Mol. Biol. 1970. V. 47. № 2. P. 419 - 423.
13. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Недорезова Т.П., Ярцева И.В., Жукова О.С., Добрынин Я.В., Преображенская М.Н., Колесников С.П., Ли В.Я., Рогожин Н.С., Нефедов О.М., Чекунова Э.В., Маренникова С.С. // Биооргани. химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1248 - 1252.

## Synthesis and Biological Properties of Pyrimidine 2'-Deoxynucleosides Modified with Quinaldic Acid

L. V. Ektova, I. V. Yartseva, E. V. Khorosheva,  
T. P. Ivanova, N. P. Yavorskaya, and S. Ya. Melnik<sup>1</sup>

Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences,  
Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115478 Russia

**Abstract** – O-Quinaldoyl derivatives of thymidine, 2'-deoxyuridine, and 5-trimethylsilyl-2'-deoxyuridine were synthesized. 5'-Deoxy-5'-(quinoline-2-carbonylamino)- and 5'-deoxy-5'-[(quinoline-2-carbonylamino)butyroylamino]thymidine were obtained by the reaction of 5'-amino-5'-deoxythymidine with pentafluorophenyl ester of quinaldic acid, or with 4-(quinoline-2-carbonylamino)butyric acid. Antiproliferative properties in respect to CaOv cells *in vitro* were found in most of the synthesized quinaldoyl derivatives of nucleosides ( $CE_{50} \sim 10^{-5}$  M). 3'-O-Quinaldoylthymidine exhibited an antitumor activity *in vivo*. The interaction of 3'- and 5'-O-quinaldoyl- as well as 3',5'-di-O-quinaldoylthymidine with DNA was investigated by the method of fluorescent probes.

**Key words:** pyrimidine 2'-deoxynucleosides, quinaldic acid, synthesis, cytotoxicity, antitumor properties, influence on DNA structure.

<sup>1</sup> To whom correspondence should be addressed.