



УДК 547.854.4'455.522.057

СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ. I. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА ДЛЯ 3'-АЗИДО-3'-ДЕЗОКСИТИМИДИНА И 2',3'-ДИДЕГИДРО-3'-ДЕЗОКСИТИМИДИНА

© 2005 г. Ю. В. Березовская[#], М. В. Чудинов

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
119571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 23.03.2004 г. Принята к печати 10.02.2005 г.

Рассмотрены методы синтеза обладающих анти-ВИЧ-активностью сложноэфирных производных аналогов нуклеозидов с различными алифатическими, ароматическими и гетероароматическими кислотами и способы получения на их основе систем молекулярного транспорта, включающих липиды, углеводы, аминокислоты и пептиды. Приведены характеристики биологической активности для ряда таких систем.

Ключевые слова: анти-ВИЧ-нуклеозиды; азидотимидин; ставудин; транспорт лекарств.

Этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), относящийся к классу ретровирусов. В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции широко применяются две группы антиретровирусных препаратов, действующих на разных стадиях жизненного цикла вируса. В первую группу входят ингибиторы обратной транскриптазы вируса (эти агенты также делят на нуклеозидные и нуклеозидные), а во вторую – ингибиторы протеиназы. Далее речь пойдет о различных производных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NIRT).

Исторически NIRT являются первыми лекарствами, применяемыми в терапии ВИЧ [1]. Показано, что такие соединения блокируют сайт связывания нуклеозида в обратной транскриптазе ВИЧ и, являясь терминаторами цепи, ингибируют репликацию ДНК [2]. В 1987 г. был зарегистрирован первый антиретровирусный препарат Азидотимидин

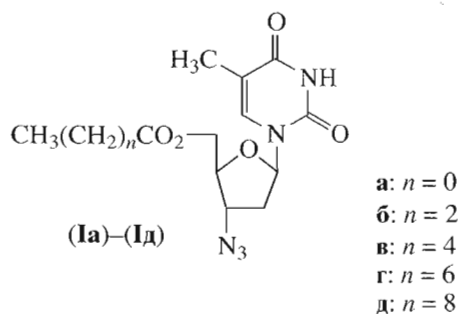
(AZT, Зидовудин, 3'-азидо-3'-дезокситимидин) [3, 4], который применяется в терапии наиболее широко. Позднее фирма “Bristol Myers Squibb” выпустила на рынок препарат Ставудин (d4T; 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин) [5, 6], обладающий менее выраженной токсичностью по отношению к стволовым клеткам костного мозга и в меньшей степени подавляющий репликацию митохондриальной ДНК.

Поскольку NIRT гидрофильны, то они не могут свободно проходить сквозь клеточные мембраны и, особенно, преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проникать в ткани мозга, а следовательно, не могут подавлять репликацию вируса в этих клетках. Для увеличения проникающей способности гидрофильных молекул нуклеозидов и увеличения их терапевтической эффективности получают различные их производные. Такие соединения относят к классу пролекарств (prodrugs), это означает, что такое соединение, преодолев биологический барьер, будет разрушено клеточными ферментами на активное лекарство и транспортный остаток [7], не обладающий ярко выраженным негативным физиологическим действием. Для модификации используют: а) гидрофобные молекулы, облегчающие свободную диффузию лекарства через мембраны [8–11]; б) биологически активные соединения, ориентированные на активные транспортные системы клеточных мембран [10, 12–14].

Наиболее простой способ модификации – использование свободной 5'-гидроксильной группы нуклеозидов [15]. Поскольку после попадания такого производного в клетку исходное лекарство должно высвободиться из транспортной фор-

Сокращения: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; NIRT – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; AZT – 3'-азидо-3'-дезокситимидин; d4T – 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин; DMAP – *N,N*-диметилпиридин-4-амин; HTLV-III – Т-лимфотропный вирус человека типа III; HSV-1 – вирус простого герпеса типа I; EC₅₀ – 50%-ная эффективная противовирусная доза: концентрация, которая уменьшает на 50% индуцируемый вирусом цитопатический эффект; BOP – бензотриазол-1-ил-окси-трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат; DIPEA – диизопропилэтиламин; CDI – *N,N*-карбонилдиимидазол; CPBA – *meta*-хлорнадбензойная кислота; TBAF – тетрабутиламмонийфторид; Nuc-OH – нуклеозид; TBDMS – *tert*-бутилдиметилсилан.

[#] Автор для переписки (эл. почта: julia_ber@rambler.ru; тел.: (095) 434-83-55; факс: (095) 434-82-33).



мы, то связь между нуклеозидом и модифицирующим остатком должна легко разрушаться клеточными ферментами [16–18]. Описано значительное количество производных NIRT, содержащих в 5'-положении фосфатную или фосфонатную группу, имитирующую природную структуру нуклеотида [1, 2, 19–23]. Однако в данном обзоре речь пойдет о менее изученной группе веществ – о сложноэфирных и карбонатных 5'-производных нуклеозидов. Больше всего внимания уделено соединениям с легко разрушаемой эстеразами сложноэфирной связью между нуклеозидом и транспортным остатком [16–18, 24]; биомедицинские и биохимические свойства сложноэфирных производных, их противовирусная активность ранее подробно обсуждались в ряде обзоров [1–4] и будут приведены только частично.

1.1. СИСТЕМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА

Так как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы действуют как метаболические антагонисты, их противовирусное действие может зависеть от времени. Поэтому необходимо максимально длительное поддержание в организме адекватной ингибирующей концентрации. Эта концентрация должна быть достаточной для проявления антивирусного эффекта, но не должна вызывать побочных явлений, таких, например, как отравление костного мозга, связанного с избыточной концентрацией вещества в плазме. Методом оптимизации транспорта противовирусных веществ через липидные барьеры организма и, особенно,

из кишечника в лимфатическую систему или из межклеточного пространства в клетки или через ГЭБ, служит создание пролекарства, в состав которого входит противовирусный агент и остаток модифицирующей транспортной молекулы. Идеальное пролекарство относительно устойчиво к неспецифическому гидролизу, но подвергается расщеплению после перехода через биологическую мембрану, высвобождая исходный нуклеозид для последующего фосфорилирования до нуклеотида.

Быстрое выведение и низкая способность нуклеозидов проникать через биологические барьеры представляет проблему, для решения которой было предложено использовать различные 5'-эфирные NIRT с гидрофобными кислотами. Так, был синтезирован ряд сложноэфирных производных AZT (Ia)–(Id) и изучен их ферментативный распад *in vitro* и *in vivo* [25–27]. AZT ацилировали хлорангидридом соответствующей кислоты в пиридине.

Кроме того, в литературе описаны производные AZT с миристиновой кислотой [8]. 5'-ОН-группа AZT была этерифицирована эквивалентным количеством 12-метоксидодекановой кислоты в безводном бензоле в присутствии оксалилхлорида и DMAP, продукт получен с выходом 56%.

Была исследована активность подобных производных по отношению к ВИЧ и другим сопутствующим вирусным инфекциям. Сложный эфир γ -линоленовой кислоты и AZT ингибировал репликацию вируса герпеса HSV-1, тогда как индивидуальные AZT и γ -линоленовая кислота не обладают этим свойством [28]. Были синтезированы производные нуклеозидов AZT и d4T с ненасыщенными жирными кислотами (полиненасыщенные, C : 16 или выше, например, γ -линоленовая кислота (GLA), линолевая (LA)), а также кислоты с двумя двойными связями: серии $n - 9$ и $n - 7$ (C : 16 и выше) или серии $n - 6$ и $n - 3$ (C : 18 и выше), и исследована их активность против ВИЧ, HTLV-III и HSV-1. Реакцию ацилирования нуклеозида хлорангидридом соответствующей жирной кислоты проводили в сухом пиридине. Хлорангидрид брали в избытке от 1.1 до 2 экв. (для d4T) по отношению к нуклеозиду, выход продуктов составил 71 и 53% для GLA-AZT (II) и LA-d4T (III) соответственно.



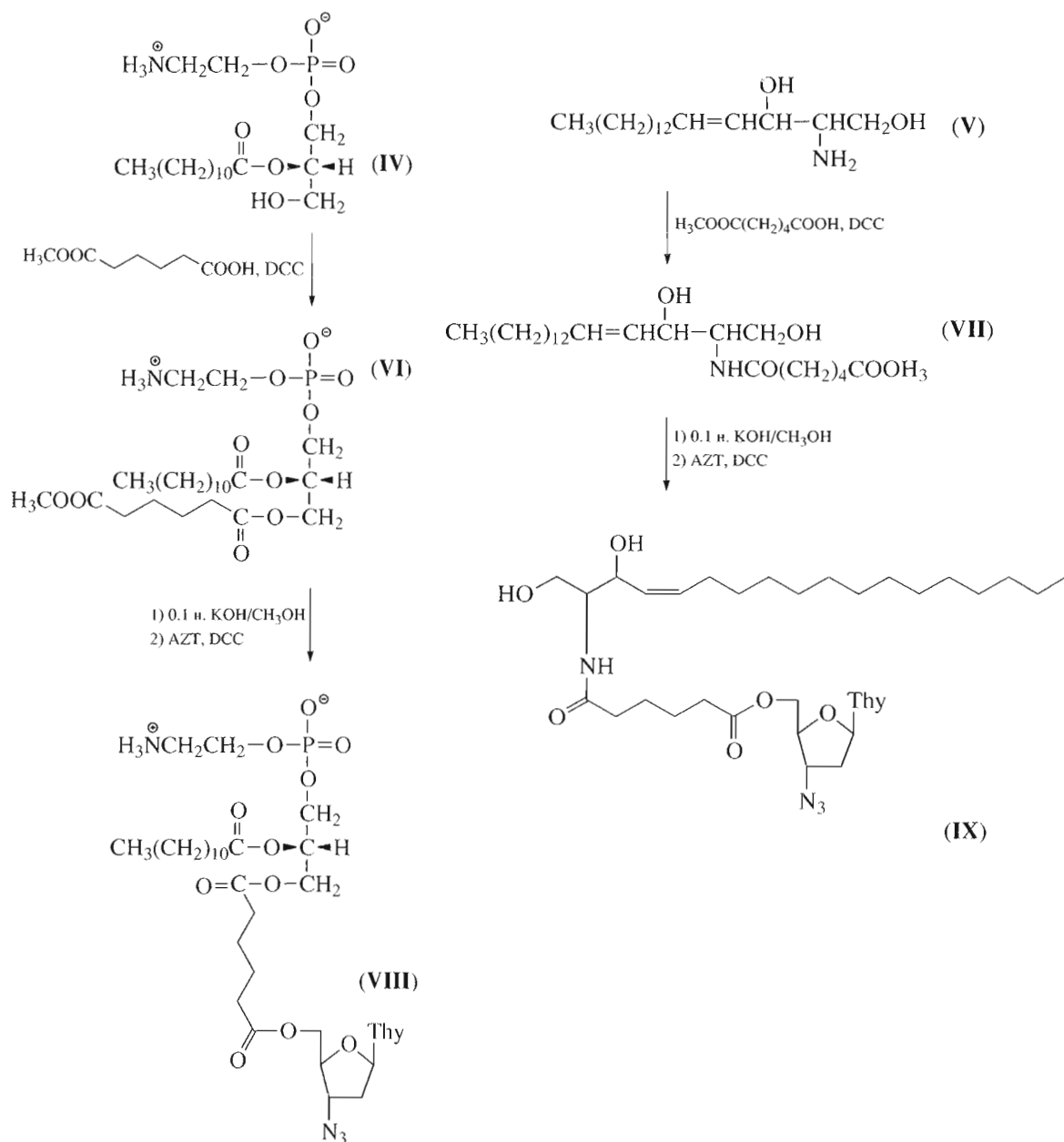


Схема 1. Синтез сложноэфирных конъюгатов AZT и полярных липидов с адипиновым спейсером.

Группа норвежских исследователей также представила ряд производных противовирусных аналогов нуклеозидов с мононенасыщенными жирными кислотами [29], такими, как олеиновая, элаидиновая и эйкозеновая (*цис* и *транс*). Для получения целевых сложных эфиров проводили реакцию ацилирования аналога нуклеозида ангидридом или галогенангидридом соответствующей кислоты. Активированное производное кислоты получали *in situ* с использованием DCC или 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионийтетрафторбората (TBTU). При ацилировании галогенангидридом в качестве катализатора применяли основание,

обычно третичный амин (триэтиламин, *N,N*-диметиламин, пиридин или DMAP). Реакции проводили в инертных растворителях (DMF или CH₂Cl₂), температуру реакции варьировали от 0 до 40°C, предпочтительно от 5 до 25°C. В испытаниях противовирусной активности *in vitro* полученные сложные эфиры показали значительно большее снижение титра вируса по сравнению с исходным нуклеозидом.

Также описаны производные AZT и полиненасыщенных жирных кислот [30]. Так, сложный эфир AZT и полностью-*цис*-докозангексаеновой кислоты (ДНА) синтезировали двумя методами: ис-

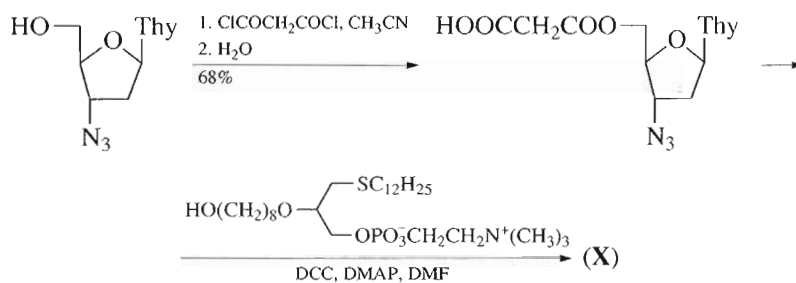


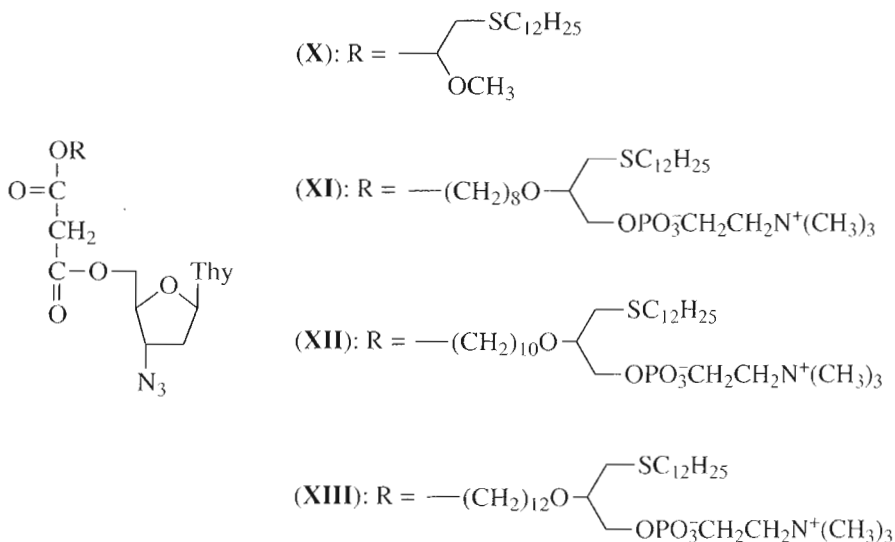
Схема 2. Синтез конъюгата AZT и фосфатидилхолина с сукцинатным спейсером.

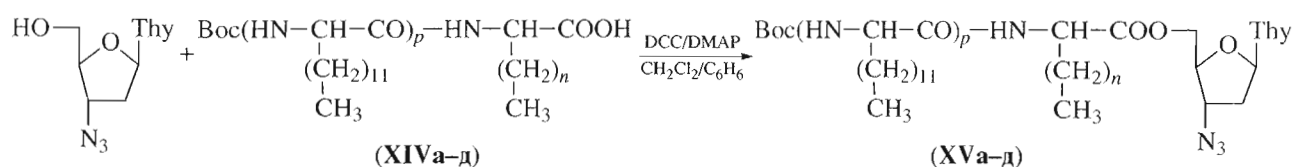
пользуя соответствующую кислоту в присутствии DMAP и DCC (выход 46%) и хлорангидрид соответствующей кислоты в присутствии DMAP и пиридина (выход 69%). Исследования *in vitro* показали, что активность против ВИЧ конъюгата AZT с ДНА не увеличивается по сравнению с самим AZT.

Получены также конъюгаты AZT с полярными липидами: лизофосфатидилэтаноломином и сфингозином, и исследована их способность к проникновению в различные ткани [9]. Для синтеза этих производных в качестве спейсера использовали остаток адипиновой кислоты (схема 1). Вначале лизофосфатидилэтанолламин (IV), имеющий свободную гидроксильную группу, или сфингозин (V) со свободной аминогруппой конденсировали с монометилловым эфиром адипиновой кислоты в присутствии DCC. Затем полученные производные полярных липидов (VI) и (VII) обрабатывали 0.1 н. КОН в метаноле и этерифицировали по карбоксильной группе остатка адипиновой кислоты AZT в присутствии DCC с получением конъюгатов (VIII) и (IX). Исследования, проведенные *in vivo* на мышах, показали, что соединения (VIII) и (IX) достигали тканей лучше, чем AZT.

Описан и другой вариант конъюгатов нуклеозидов с липидами (в частности, с фосфатидилхолином) [31]. Синтез одного из таких производных AZT (X) показан на схеме 2. На первой стадии AZT был ацилирован дихлорангидридом янтарной кислоты, при этом вторая, свободная, хлорангидридная группа продукта гидролизовалась в процессе его выделения. Затем полученной кислотой проводили этерификацию свободного гидроксильного остатка в молекуле липида в присутствии DCC. Аналогично были синтезированы и производные (XI), (XII) и (XIII) со спейсерными группами другой длины. Соединение (X) имело наибольший индекс селективности (SI 7666), наибольшую анти-ВИЧ-активность среди всех синтезированных производных и цитотоксичность, сравнимую с AZT.

Для решения проблемы транспорта фармакофорных нуклеозидов через ГЭБ было предложено использовать 5'-сложные эфиры AZT и d4T с ретиноевой кислотой [10]. Так как ретиноевая кислота способна ингибировать репликацию ВИЧ, у таких производных ожидалось также и увеличение противовирусного эффекта. Синтез сложного эфира исходя из кислоты с использованием DCC давал





(XIV), (XV)	а	б	в	г	д
<i>n</i>	11	11	17	9	11
<i>p</i>	0	1	1	1	2

Схема 3. Синтез производных AZT с длинноцепочечными алифатическими α -аминокислотами и пептидами.

низкий выход продукта (12%) [10]. При обработке ретиноевой кислоты оксалилхлоридом в бензоле и последующей этерификацией AZT в присутствии эквивалентного количества DMAP целевой продукт удалось получить с 50%-ным выходом [32].

Высокая липофильность ретиноата обусловила его высокую проникающую способность в клетки лимфоцитов H9 (в 4 раза выше, чем у AZT). Однако AZT и его 5'-ретиноат показали сравнимые значения противовирусной активности (значение EC_{50} соответственно 0.12 и 0.2 мкМ). Незначительное уменьшение противовирусной активности для ретиноата AZT, возможно, объясняется его неполным внутриклеточным гидролизом в условиях *in vitro*. Хотя ретиноевая кислота и обладает способностью ингибировать ВИЧ, в данном случае, частично высвобождающаяся кислота не производила никакого синергетического или дополнительного эффекта. Кроме того, сложный эфир оказался в 6 раз более токсичным, чем AZT, что можно объяснить высокой токсичностью ретиноевой кислоты для клеток.

Кроме того, в литературе описан метод синтеза производного d4T с ретинолом, в котором в качестве спейсера использовался остаток янтарной кислоты [33, 34]. Вначале реакцией янтарного ангидрида с ретинолом получали моноэфир, который затем этерифицировали d4T в присутствии DCC и DMAP. Такое производное оказалось весьма лабильным – при хранении оно разлагалось в течение нескольких дней даже при пониженных температурах.

Для улучшения доставки полярной молекулы лекарства было предложено получать производные AZT с холестерином, присоединенным спейсерами на основе дикарбоновых кислот различной длины [35]. Концентрация холестерилсебацината AZT (CSB-AZT) в клетках Т-лимфоцитов достигала максимального значения через 1 ч и была в 15 и 80 раз больше, чем для AZT, при исходных концентрациях 1 и 5 мкМ соответственно. В культуре А301 Т-лимфоцитов CSB-AZT и холе-

стерилкарбонат AZT ингибируют рост вируса приблизительно на 70–75% при инкубировании более 8 сут, что предполагает медленный гидролиз соединений с высвобождением активного AZT. Фармакокинетический анализ CSB-AZT показал, что при введении мышам его уровень в крови поддерживается близким к максимуму почти 48 ч. При введении эквимольной концентрации AZT максимальный уровень концентрации лекарства сохраняется только от 2 до 4 ч.

Гидрофобные сложноэфирные производные AZT (XVa)–(XVd) синтезировали реакцией азидотимидина с *N*-Boc-защищенными α -аминокислотами и пептидами (XIVa)–(XIVd) в присутствии DCC и DMAP в смеси дихлорметан–бензол, 1 : 1 [11] (схема 3).

Конъюгаты AZT с содержащими пальмитиновую кислоту неполярными липидами на основе 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиола (Трис) получали, используя в качестве спейсера остаток янтарной кислоты и глицина [36]. Вначале синтезировали сукцинат AZT в присутствии DMAP в DMF (выход 87%). Затем его конденсировали в присутствии DCC/HOSu со смесью Gly-Трис-моно-(GTP₁), Gly-Трис-ди-(GTP₂) и Gly-Трис-трипальмитатов (GTP₃) (схема 4). Продукты разделяли колоночной хроматографией, получая соответственно соединения (XVI)–(XVIII).

Конъюгат AZT-Suc-GTP₁ (XVI) был более цитотоксичен, чем AZT, в отношении Т-клеток острой лейкемии человека, мононуклеарных клеток периферической крови, лимфобластоидных клеток человека С8166 и незрелых Т-клеток лимфобластоидной лейкемии человека. Авторы связывают это с увеличением внутриклеточного поглощения соединения (XVI).

В литературе описаны производные AZT и d4T с различными аминами, спиртами – гераниолом, дипальмитонилглицерином и дигексадецилглицерином, и спейсерами из остатков янтарной, глутаровой и фталевой кислот (XIX), (XXa)–(XXii), (XXIa)–(XXIi), (XXIIa)–(XXIIii) [33, 34, 37, 38].

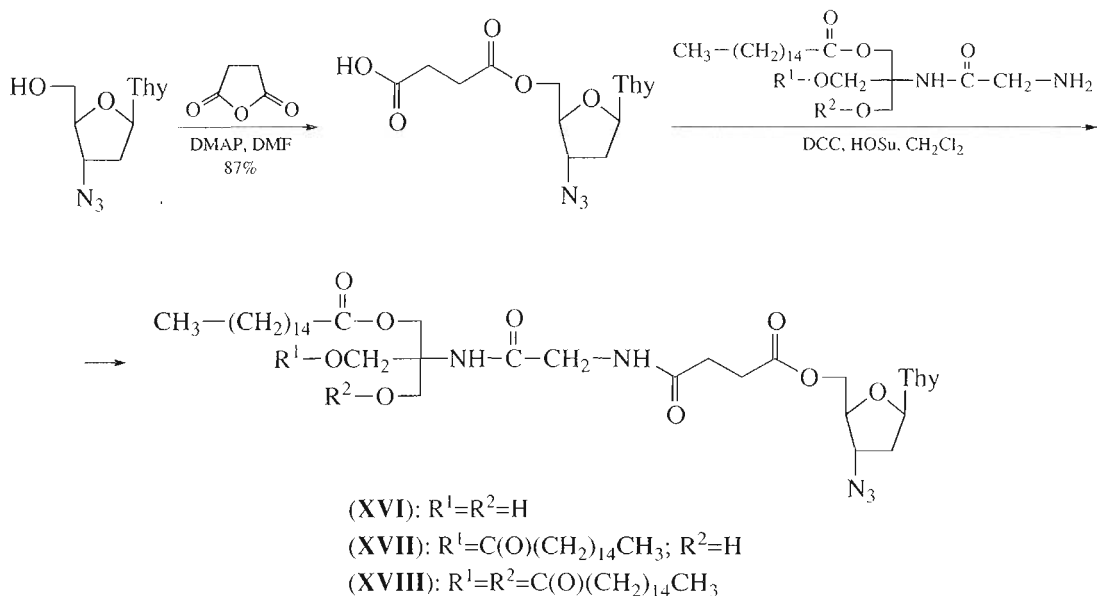


Схема 4. Синтез производных AZT с неполярными липидами на основе Трис.

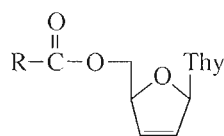
Авторы синтезировали сложные эфиры соответствующих нуклеозидов, которые затем модифицировали, применяя методы так называемого “параллельного синтеза”, позволяющие в одном эксперименте получить большой набор целевых соединений. Для получения амидной связи с вторичными аминами применяли BOP, в остальных случаях в качестве конденсирующего агента использовали DCC (схема 5). Наибольший индекс селективности (отношение токсической концентрации к эффективной) имели конъюгаты с бензилметиламином и спейсерами из остатков глутаровой и фталевой кислот (соединения (XXIб) и

(XXIIб) соответственно). А соединения с самым коротким спейсером оказались малоактивны в условиях эксперимента, что говорит об их достаточно высокой устойчивости *in vitro*.

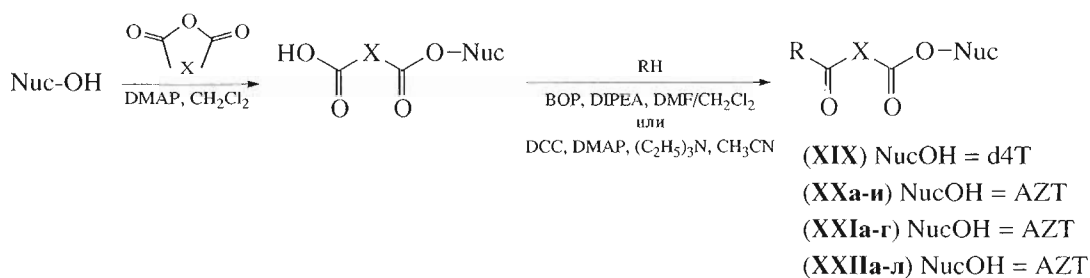
Для выяснения роли гидрофобного компонента пролекарства в увеличении липофильности и улучшения переноса через плазматическую мембрану или липидные барьеры были синтезированы пальмитиновое (XXIII) и холестериновое (XXIV) производные d4T, эфиры с линолевой и линоленовой кислотами (XXVII) и (XXVIII) [39]. И, наконец, для изучения механизма высвобождения d4T использовали еще два способа присоединения алкильного остатка к нуклеозиду: карбоксильную (в соединении (XXV)) и карбаматную связь (в соединении (XXVI)).

В условиях, аналогичных синтезу сложных эфиров AZT (с использованием 1.5 экв. DMAP в присутствии DCC), не удалось добиться полной конверсии исходного нуклеозида. Поэтому в синтезе эфиров (XXIII), (XXIV), (XXVII) и (XXVIII) применяли избыток DCC (2.4 экв.) и избыток соответствующей кислоты (2.2 экв.) (выход 40–60%) [40]. Для получения карбоната (XXV) и карбата (XXVI) нуклеозид обрабатывали CDI и затем избытком нуклеофильного реагента (гексадекана или гексадециламина) в ацетонитриле.

Соединения (XXIV) и (XXVII) способны значительно ингибировать ВИЧ-1 в клетках лимфоцитов СЕМ-С113. Они оказались более активны, чем d4T, но менее активны, чем AZT. Хотя холестериновое производное (XXIV) было более активно, чем эфиры с линейными алифатическими заместителями, оно оказалось токсичным и имело индекс селективности, сравнимый с индексом



Соединение	R
(XXIII)	$-CH_2-(CH_2)_{13} \cdot CH_3$
(XXIV)	
(XXV)	$-O-CH_2-(CH_2)_{14} \cdot CH_3$
(XXVI)	$-NH-CH_2-(CH_2)_{14} \cdot CH_3$
(XXVII)	$-CH_2-(CH_2)_6-(CH_2-CH=CH)_2-(CH_2)_3-CH_3$
(XXVIII)	$-CH_2-(CH_2)_6-(CH_2-CH=CH)_3-CH_3$



Соединение	X	RH
(XIX)	(CH ₂) ₂	Триптамин [34]
(XXa)	То же	Гераниол [34]
(XXб)	»	Пиперидин [34]
(XXв)	»	4-Бензилпиперидин [37, 38]
(XXг)	»	1,2,3,4-Тetraгидроизохинолин [37, 38]
(XXд)	»	Цитизин [37, 38]
(XXе)	»	1-Фенилпиперазин [37, 38]
(XXж)	»	1-(2,5-Диметилфенил)пиперазин [37, 38]
(XXз)	»	1-(2,4-Диметилфенил)пиперазин [37, 38]
(XXи)	»	N-Бензилметиламин [37, 38]
(XXIa)	(CH ₂) ₃	N-Бензилэтиламин [37, 38]
(XXIб)	То же	N-Бензилметиламин [37, 38]
(XXIв)	»	N-Метилфенэтиламин [37, 38]
(XXIг)	»	1-(2-Метилфенил)пиперазин [37, 38]
(XXIIa)	C ₆ H ₄	N-Бензилфенэтиламин [37, 38]
(XXIIб)	То же	N-Бензилметиламин [37, 38]
(XXIIв)	»	N-Метилфенэтиламин [37, 38]
(XXIIг)	»	N-Метил-1-нафталинметиламин [37, 38]
(XXIIд)	»	Этилизонипекотат [37, 38]
(XXIIе)	»	Этилнпекотат [37, 38]
(XXIIж)	»	N-Бензилпиперазин [37, 38]
(XXIIз)	»	1-(4-Метилфенил)пиперазин [37, 38]
(XXIIи)	»	1-Бензгидрилпиперазин [37, 38]
(XXIIк)	»	1-Фенилпиперазин [37, 38]
(XXIIл)	»	1-(2-Метоксифенил)пиперазин [37, 38]

Схема 5. Синтез сложноэфирных производных AZT с двухосновными карбоновыми кислотами и модифицирующими остатками различной природы.

для d4T. Карбонат (XXV), карбамат (XXVI) и эфир (XXIV) были наиболее стабильны в плазме крови ($t_{1/2} > 24$ ч); сложные эфиры (XXIII), (XXVII) и (XXVIII) гидролизировались быстро, со временем полураспада 4, 2 и 1 ч соответственно.

Ясно, что липофильные производные легче, чем исходный нуклеозид, пересекают биологические барьеры, в том числе ГЭБ, за счет пассивной диффузии. Если говорить о роли связи между лекарством и транспортным остатком, то среди

пальмитиновых производных d4T, (XXIII), (XXV) и (XXVI) только сложноэфирное (XXIII) показало хорошую противовирусную активность. Полагают, что высокогидрофобные сложные эфиры нуклеозидов подвержены более быстрому распаду [26].

Принимая во внимание вышеизложенные факты, некоторые авторы предложили использовать гидрофобные карбонатные, уретановые и карбаматные производные нуклеозидов, а также срав-

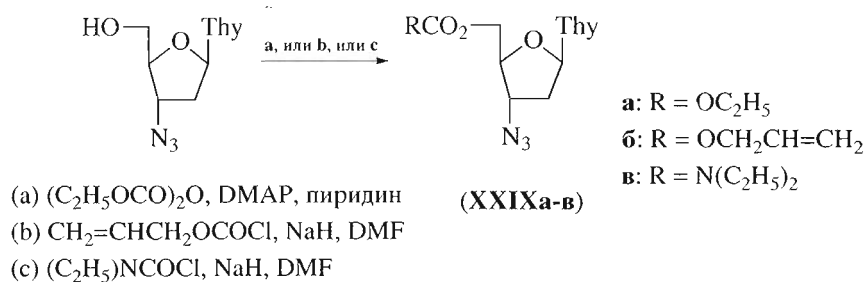


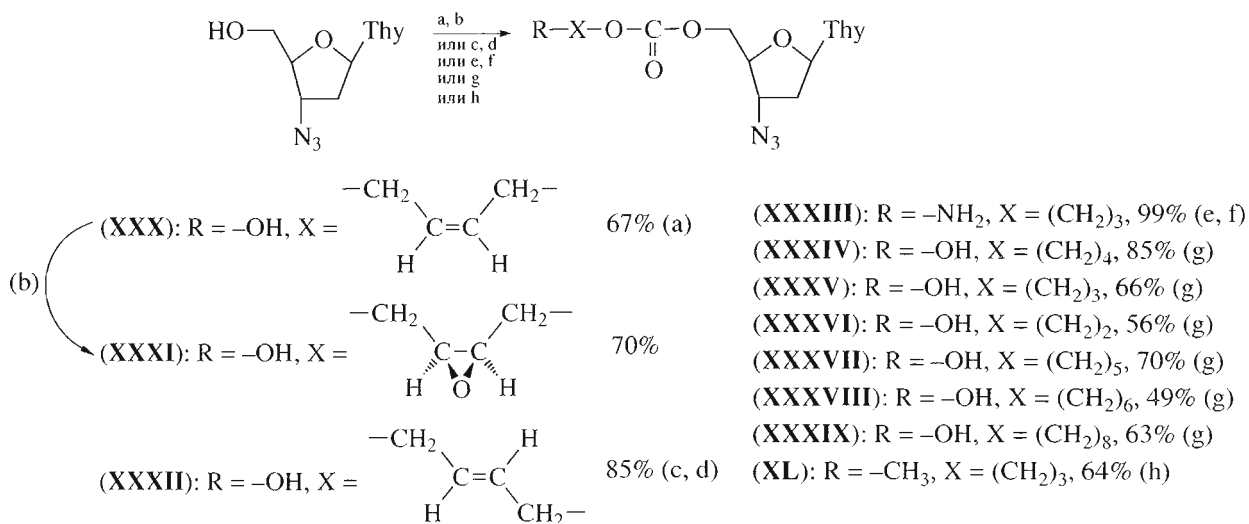
Схема 6. Синтез производных AZT с уретановыми и карбамонильными модифицирующими группами.

нить их свойства между собой и со сложными эфирами.

Так, были синтезированы уретановое (XXIXв) и карбонатные производные (XXIXа) и (XXIXб) AZT (схема 6) [41]. 5'-O-Этилкарбонат (XXIXа) получали реакцией этилпирокарбоната с AZT в присутствии DMAP. Для синтеза 5'-O-аллилкарбоната (XXIXб) проводили реакцию натриевой соли азидотимидина с избытком аллилхлорформиата (алкоголят использовали как более активную форму). Уретановое производное (XXIXв)

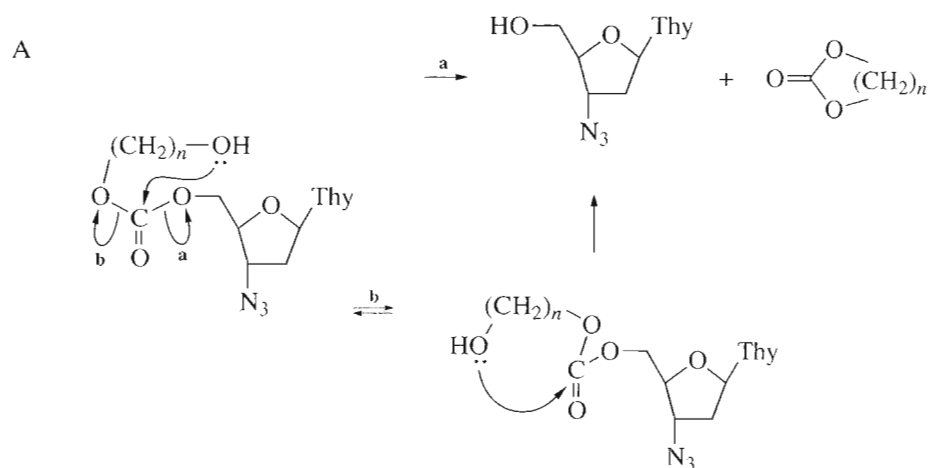
получали, ацилируя AZT *N,N*-диэтилкарбамоилхлоридом в DMF. Производные (XXIXа)–(XXIXв) липофильнее AZT, однако прямой зависимости анти-ВИЧ-активности соединений от липофильности не было выявлено.

Авторы работы [42] получали 5'-O-карбонатные производные AZT конденсацией его с различными ω-спиртами в присутствии CDI (схема 7). Таким методом был получен ряд карбонатных производных (XXX)–(XXXIX) с выходом от 49 до 85%. Аналогично синтезировали бутилкарбонат



- (a) CDI, DMF, затем *цис*-2-бутен-1,4-диол, DMF
 (b) CPBA, CH₂Cl₂
 (c) CDI, DMF, затем *транс*-4-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)-2-бутен-1-ол, DMF
 (d) TBAF, THF
 (e) CDI, CH₃CN, затем Вос-NH-(CH₂)₃-OH, CH₃CN
 (f) TFA, CH₂Cl₂
 (g) CDI, DMF, затем HO-(CH₂)_n-OH, DMF
 (h) CDI, CH₃CN, затем H₃C-(CH₂)₃-OH

Схема 7. Синтез карбонатных производных AZT. Показаны выходы продуктов в соответствующих условиях.



(XXXV), (XXXVI) $n = 2$ или 3 , предпочтительно путь **a**

(XXXIV) $n = 4$, предпочтительно путь **b**

(XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX) $n = 5, 6$ или 8 , пути **a** и **b** маловероятны

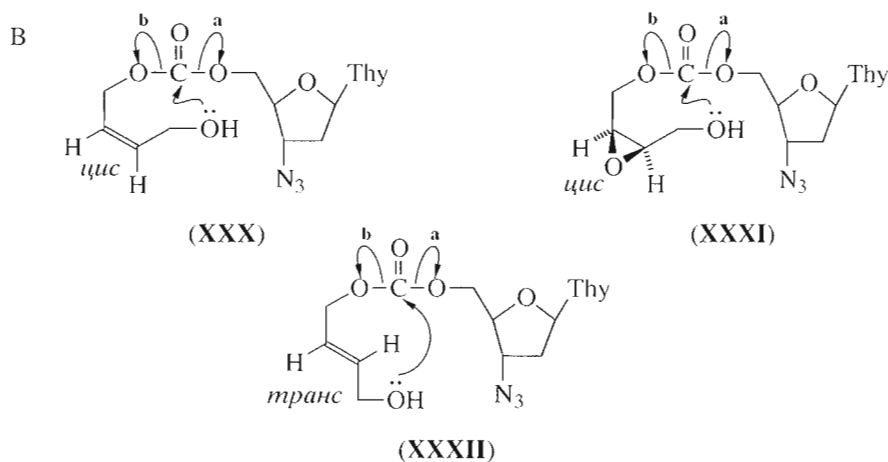


Схема 8. Предполагаемые механизмы расщепления карбонатной связи в ω -гидроксиалкилкарбонатах AZT [43]: А – зависимость вероятных механизмов от длины алкильной цепи; В – возможные механизмы расщепления для алкильных заместителей сложной структуры.

(XL) (выход 64%): конденсацией AZT с 1-бутанолом в CH_3CN в присутствии CDI. Кроме того, была изучена стабильность 5'- O -(ω -гидроксиалкил)карбонатов AZT в физиологических условиях [43, 44]. Согласно предположениям авторов, такие пролекарства в процессе гидролиза проходят стадию внутримолекулярной нуклеофильной атаки на карбонатную связь по различным механизмам, в зависимости от длины и структуры заместителя в алкильной цепи (схема 8).

Часть А схемы 8 отражает гипотетические пути распада производных с линейной алкильной цепью различной длины (XXXIV)–(XXXIX). Как видно из схемы, длина цепи более 5 метиленовых звеньев делает образование внутримолекулярных циклических интермедиатов маловероят-

ным, и, следовательно, замедляет гидролиз. На схеме 8В изображены пути гидролиза соединений (XXX)–(XXXII) с более сложной структурой заместителя в 5'-положении. Подтверждением приведенной внутримолекулярной реакции O -(ω -гидроксиалкил)карбонатов AZT служит их большая чувствительность к гидролизу и иные биологические свойства по сравнению с 5'- O -карбонатами, не содержащими гидроксильной группы в ω -положении, и соединениями, имеющими сложноэфирную или карбаматную связь.

Синтез производных со сложноэфирной связью, имеющих другие функциональные группы в ω -положении – (XLI, XLIII) и (XLV), показан на схеме 9 [45]. 5'- O -Карбаматы AZT (XLVI)–(XLIX) получали конденсацией азидотимидина с различ-

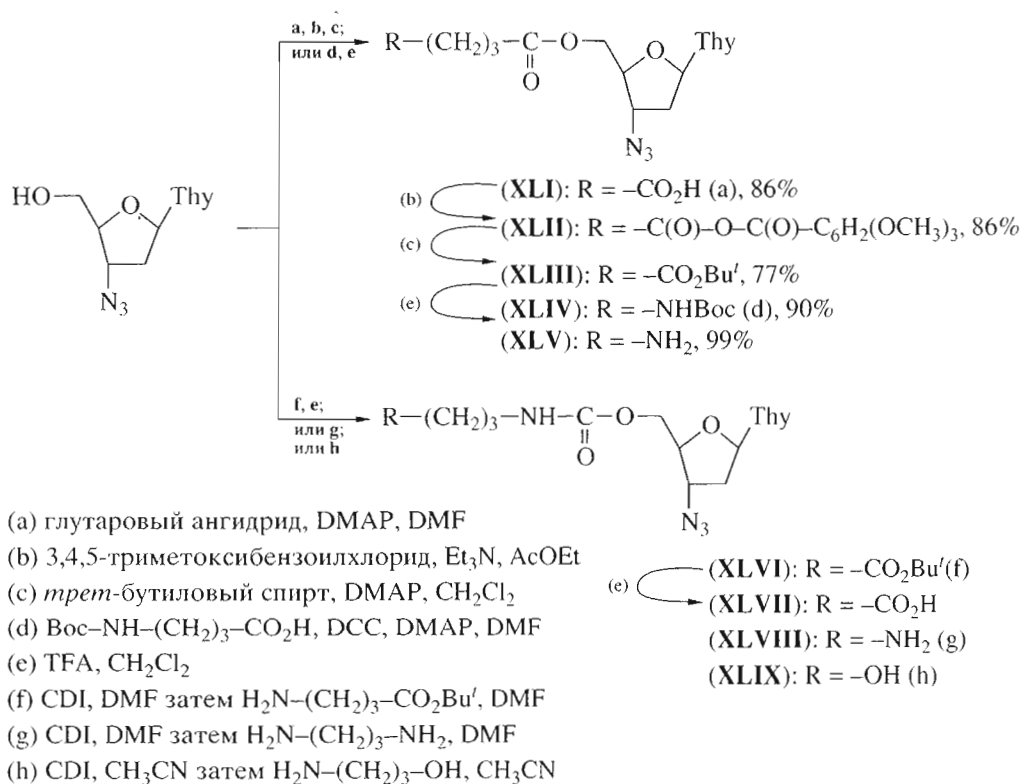


Схема 9. Синтез сложноэфирных и карбаматных производных AZT, имеющих функциональную группу в ω -положении.

ными первичными аминами в присутствии CDI (схема 9) [44].

Изучение ферментативного гидролиза всего набора производных показало, что наиболее чувствительными к нему оказались карбонаты (XXXIII) и (XXXV), а наибольшую стабильность в плазме крови проявил карбонат с модифицирующим остатком из четырех атомов углерода (XXIV). Сложноэфирные производные AZT (XLI), (XLIII) и (XLV) были менее чувствительны к действию ферментов плазмы крови, чем карбонаты, а карбаматы (XLVI)–(XLIX) – крайне стабильны. Все эти производные менее токсичны, чем AZT, что значительно увеличивает их индекс селективности. С точки зрения необходимости длительного поддержания терапевтической концентрации лекарства в плазме, сложноэфирные производные представляются более перспективными, чем карбонатные, благодаря своей умеренной стабильности.

Однако для достижения оптимальной противовирусной активности в условиях *in vitro* необходимо соблюдение сложного баланса между скоростью доставки в клетки, зависящей от липофильности соединения, и чувствительностью к ферментативному гидролизу. Авторы работ [44, 45] пришли к выводу, что увеличение времени полураспада пролекарства *in vitro* не является достаточным условием повышения его сравнительной анти-ВИЧ-эффективности.

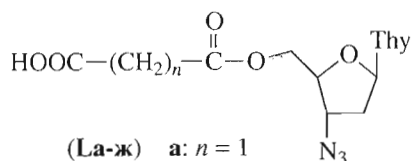
Те же авторы сравнили активность сложных эфиров AZT и d4T с двухосновными кислотами различного строения (La)–(Lz), (LIa)–(LIb) и аналогичных карбоната (LII) и карбамата (LIII) [46]. Для получения производных с $n \leq 3$ конденсировали соответствующий циклический ангидрид с нуклеозидом в DMF в присутствии DMAP. Производные с $n > 3$ получали ацилированием нуклеозида соответствующей кислотой в присутствии DCC и DMAP в DMF.

Наибольшую активность показали сложноэфирное и карбонатное производные с $n = 3$ (Lb) и (LII), что согласуется с данными, полученными теми же авторами для *O*-(ω -гидроксиалкил)карбонатов AZT [44]. Карбаматное производное (LIII) в этом случае также наименее активное в серии. Производные d4T сравнимы по активности с исходным нуклеозидом.

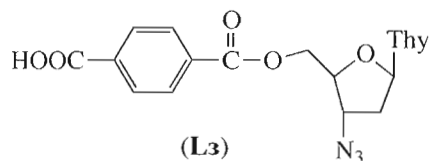
1.2. СИСТЕМЫ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

1.2.1. Системы доставки нуклеозидов на основе никотиновой кислоты

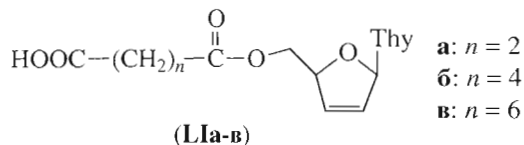
Энцефалопатия СПИД вызывается инфекцией мозга вирусом ВИЧ-1 и сопровождается сово-



(La-ж) а: $n = 1$
 б: $n = 2$
 в: $n = 3$
 г: $n = 4$
 д: $n = 5$
 е: $n = 6$
 ж: $n = 12$

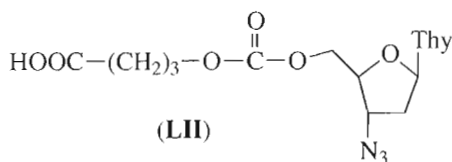


(Lз)

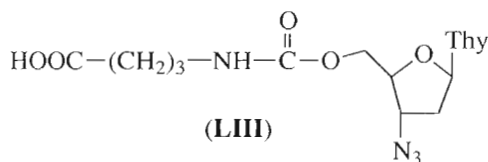


(Lа-в)

а: $n = 2$
 б: $n = 4$
 в: $n = 6$



(LII)



(LIII)

купностью симптомов слабоумия, таких, как нарушение узнавания, моторики и поведения. Лечение в таких случаях затруднено, так как труднодостижим сайт инфицирования. Мозг защищен от водорастворимых веществ ГЭБ, который препятствует проникновению в его ткани полярных молекул, в том числе противовирусных нуклеозидов. Для улучшения способности нуклеозидов проникать в мозговые ткани были предложены различные химические методы [47–49]. Одной из наиболее разработанных систем химической доставки оказалась система на основе производных 1,4-дигидропиридина [50–54].

Основная концепция таких систем состоит в создании аддукта лекарства с 1,4-дигидропиридином, который является нейтральной липофильной молекулой и может пересекать ГЭБ [55, 56]. Окислительно-восстановительные системы тканей мозга, такие, как дегидрогеназы, могут превращать дигидропиридин в пиридиниевую форму, которая, как положительно заряженная молекула, не может проникнуть назад через ГЭБ. Этот аддукт затем может разрушаться в мозге с высвобождением активного лекарства.

Для синтеза такого типа производных AZT вначале ацилировали по 5'-гидроксильной группе никотиноилхлоридом в пиридине, синтезируя эфир (LIVa). Кватернизация метилиодидом давала тригонеллиновый эфир (LVa) с количественным выходом. Далее проводили восстановление с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, в таких условиях не затрагивается азидо-

группа. По такой схеме было получено дигидропиридиновое производное AZT (LVIa) (выход 65%) и различные его гомологи (схема 10) [57]. Кроме того, описано получение (LVIa) с выходом 51% при восстановлении бисульфитом (LVa) в двухфазной системе, состоящей из этилацетата и воды [10, 58].

Аналогично было получено и производное d4T (LIVб) [59]. Реакция этерификации нуклеозида протекала с выходом 63%, кватернизация – с количественным выходом, восстановление – с 50%-ным выходом.

Было обнаружено, что в описанных условиях при этерификации нуклеозидов по 5'-положению никотиноилхлоридом, последний дает побочные продукты ацилирования в положении 3 тиминового кольца. В связи с этим был предложен другой вариант проведения реакции этерификации: никотиновая кислота и DCC в присутствии каталитического количества DMAP. По этому методу авторами было получено производное азидотимицина (LIVa) [60]. Эти же условия были применены для синтеза 5'-O-(3-пиридинилкарбонил)-2',3'-дидегидро-3'-дезокситимицина (LIVб) [61].

Наиболее устойчивым среди 1,4-дигидропиридиновых производных нуклеозидов оказалось производное d4T (LVIж), оно не давало признаков окисления или распада (по ТСХ) после хранения при комнатной температуре в течение 1 мес. Соединение (LVIa) не изменялось при хранении в течение ночи при -20°C в растворе водного DMSO, а хра-

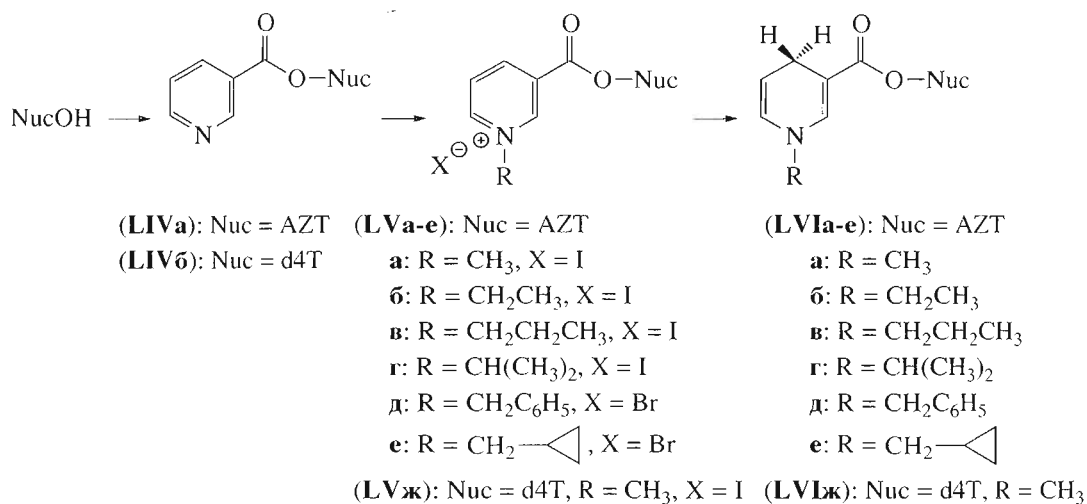


Схема 10. Синтез 1,4-дигидропиридиновых производных нуклеозидов.

нение такого раствора в течение ночи при 37°C приводило к разложению.

Производные азидотимидина (LVa) и (LVIIa) показали анти-ВИЧ-активность и селективность, сравнимую с теми же показателями для AZT [57]. Производное (LVIIa) и в периферических клетках крови обладало активностью, сходной с AZT [60]. Было показано, что соединение (LVIIa) не только более эффективно, чем AZT, ингибирует ВИЧ-1, но и значительно менее токсично для клеток головного мозга мышей [62].

Как было сказано выше, все никотиновые производные более липофильны по сравнению с исходным нуклеозидом. В ходе экспериментов на животных было показано, что благодаря высокой липофильности соединения (LVIIa) при его введении собакам и крысам концентрация AZT в мозге в три раза выше, а в крови – меньше, чем при введении собственно AZT [63, 64].

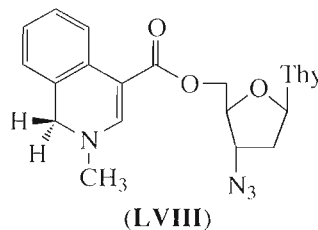
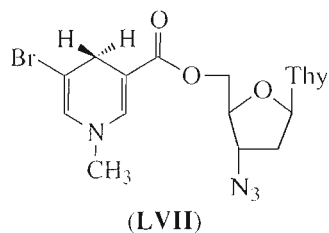
С учетом этих результатов была создана серия 1,4-дигидропиридиновых производных (LVIIб)–(LVIIe) с различными заместителями по азоту пиридинового кольца (схема 10) [65]. Предполагалось, что удлинение *N*-алкильной цепи увеличит липофильность, не изменяя значительно стабильность производных, а замещение на *N*-бензиль-

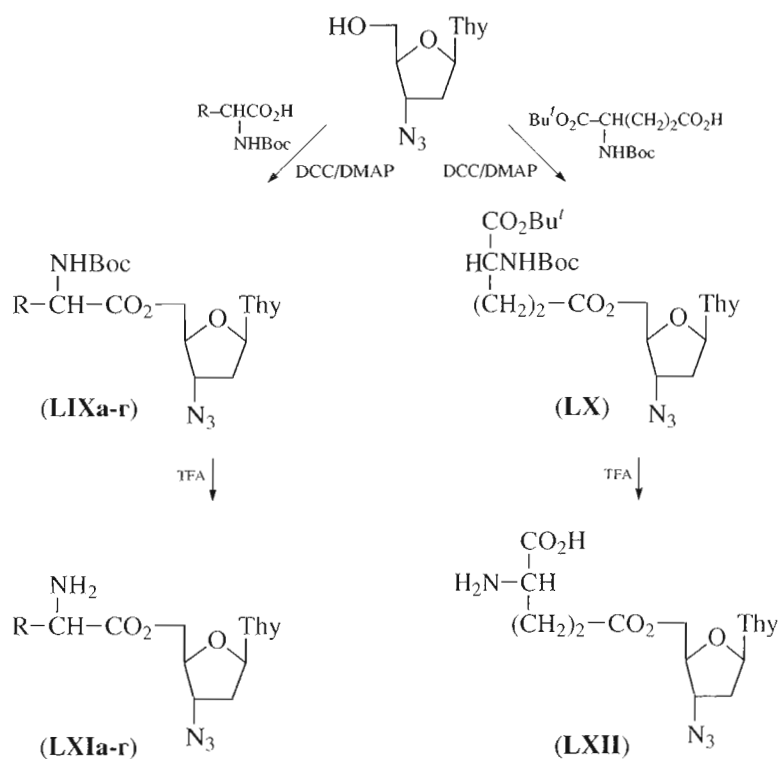
ную группу увеличит устойчивость к окислению системы доставки.

Данные исследования стабильности аналогов в гомогенатах мозга крысы показали, что деградация *N*-алкильных производных (LVIIб)–(LVIIг) происходит с близкими скоростями, тогда как метилциклопропильная (LVIIe) и бензильная (LVIIд) системы оказались несколько более стабильными [66]. Возможно, объемные группы при *N*¹-атоме дигидропиридинового кольца могут уменьшать фермент-субстратное связывание системы NAD-NADH-трансгидрогеназ, ответственных за ферментативное окисление дигидроникотинатов [60].

5'-(1,4-Дигидро-1-пропил-3-пиридинилкарбонил)-3'-азидо-3'-дезокситимидин (LVIIб) является улучшенным с точки зрения липофильности вариантом прототипной системы доставки (соединение (LVIIa)), но следует учитывать возможную токсичность продуктов его распада. В отличие от 1-метилникотинатной соли (тригонеллин), 1-пропилникотинатная не является природным соединением.

На основе никотиновой системы доставки были синтезированы производные азидотимидина (LVII) и (LVIII), пригодные для орального введения [67, 68]. Эти соединения обладают большей липофильностью по сравнению с эфиром (LVIIa)





- a:** R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
б: R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
в: R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$
г: R = $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Схема 11. Синтез аминокислотных производных AZT.

и намного более стабильны при низких значениях pH (включая pH 1,2, имитирующее значение pH желудочного сока).

1.2.2. Системы доставки нуклеозидов с аминокислотами, пептидами и белками

Предполагается, что сложные эфиры аминокислот могут использовать систему активного транспорта аминокислот для доставки AZT в клетки-мишени в больших концентрациях, чем это возможно для самого AZT [10, 12, 69]. Был синтезирован ряд таких эфиров AZT по 5'-положению и исследована их стабильность в плазме крови человека [10, 32].

Сложные эфиры аминокислот (фенилаланина, тирозина, изолейцина и лизина), содержащие свободную аминогруппу, были синтезированы реакцией *N*-Boc-аминокислот с AZT в присутствии DCC и DMAP (схема 11). Удаление защитных групп в промежуточных производных (LIXa)–(LIXr) проводили смесью 1 : 1 хлористого метилена и TFA, получая соответствующие эфиры (LXIa)–(LXIr)

в виде трифторацетатов. Эфир глутаминовой кислоты по γ -карбоксовой группе (LX) получали при взаимодействии α -*tert*-бутилового эфира *N*-Boc-*L*-глутаминовой кислоты с AZT в присутствии DCC и DMAP. Продукт (LXII) был получен при одновременном удалении обеих защитных групп смесью 1 : 1 хлористого метилена и TFA.

Несколько иначе были получены сложные эфиры валина, лейцина, аспарагиновой и глутаминовой кислот [40]. Производные с аспарагиновой и глутаминовой кислотами получали из их ангидридов и AZT в пиридине, эфиры AZT с валином и лейцином синтезировали, используя их *n*-нитрофениловый эфир в присутствии 1,8-диазабисцикло-[5.4.0]-ундека-7-ена в DMF.

Среди синтезированных эфиров аминокислот наиболее липофильными оказались эфиры фенилаланина (LXIa) и изолейцина (LXIв). Самый высокий коэффициент распределения в системе *n*-октанол-фосфатный буфер с pH 7.4 оказался у эфира изолейцина (LXIв). Этот результат также согласуется с максимальной скоростью диффузии производного (LXIв) внутрь клеток; соединения

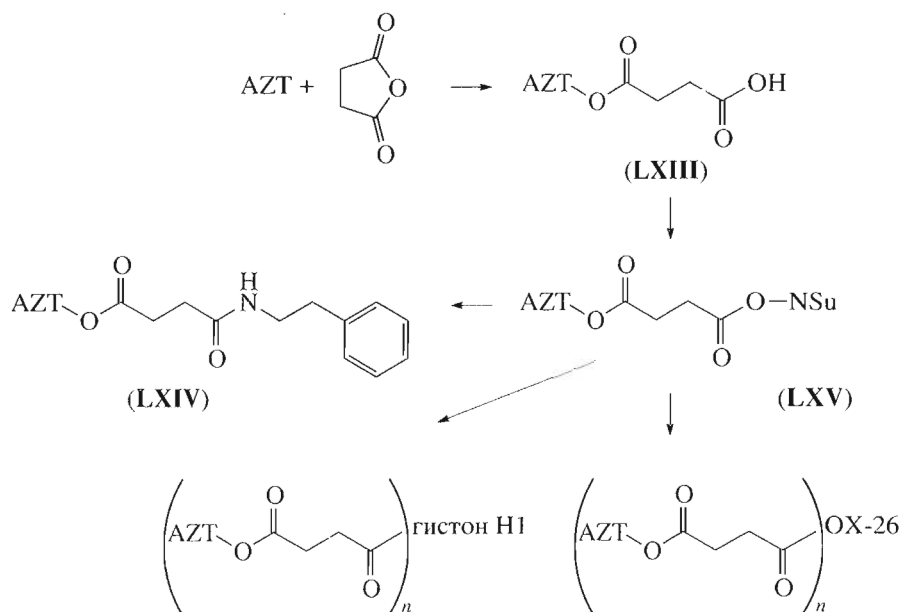


Схема 12. Синтез конъюгатов AZT с белками-переносчиками.

(LXIг) и (LXII), имевшие значительно более низкий коэффициент распределения, чем AZT, хуже проникали в клетки. Значения EC_{50} *in vitro* для этого ряда веществ были сходными с аналогичными значениями (при соответствующей концентрации) для AZT. Однако эфир (LXIв) оказался менее токсичным по сравнению с AZT.

В работах [70–72] исследовали механизм кишечного всасывания производных противовирусных лекарств: сложных эфиров ацикловира и AZT. При этом использовали три различные экспериментальные системы: перфузионная модель клеток крысы, клетки яичника хомяка СНО/ҺРЕРТ1 и клеточная линия карциномы кишечника человека (клетки Сасо-2) [73]. Валиновый эфир AZT показал 3-кратное улучшение проникновения через клеточную мембрану по сравнению с AZT. Аминоацильные производные не только значительно увеличивают клеточное поглощение исходного лекарства, но и проявляют *D-L*-стереоселективность – активность эфиров зависит от конфигурации входящей в их состав аминокислоты. Это подтверждает, что за перенос через мембрану таких производных ответственна главным образом система пептидного транспорта.

Изучение распада аминоацильных производных в буферных системах показало, что эфир аспарагиновой кислоты и AZT стабилен при низких значениях pH более 50 ч.

Методом повышения эффективности доставки полярных лекарств в центральную нервную систему может быть также создание их конъюга-

тов с белками, взаимодействующими с капиллярными эндотелиальными клетками мозга. Была создана модель, состоящая из AZT, связанного через сукцинатный мостик с различными белковыми переносчиками, такими, как катионный гистон Н1 или антитело к антитрансферриновому рецептору ОХ-26 [12]. Белок ОХ-26 связывается с капиллярными эндотелиальными клетками мозга и пересекает ГЭБ посредством рецептор-опосредованного переноса [74]. Катионные белки демонстрируют возможность облегченного транспорта через ГЭБ абсорбционно-опосредованным транзитом [75]; этим обусловлен выбор эндогенного катионного белка, гистона Н1. Гистон Н1 содержит 25% остатков лизина, что дает возможность высокой нагрузки лекарством при сохранении катионного характера.

Для синтеза конъюгатов вначале был получен сукцинат AZT (LXIII) реакцией нуклеозида с янтарным ангидридом в присутствии пиридина (схема 12). Затем сукцинат (LXIII) активировали по карбоксильной группе с помощью эквимольного количества *N*-гидрохисукцинимид и DCC, с образованием *N*-оксисукцинимидного эфира (LXV). Полученный активированный эфир (LXV) использовали в реакциях ацилирования аминогрупп белков-переносчиков гистона Н1 или ОХ-26 при 4°C. Высокая степень очистки активированного эфира позволила получать конъюгаты с высокими выходами: 70–75%.

Изучение высвобождения AZT из конъюгата с гистонами, из сукцината AZT и модельной системы (LXIV) при pH 7.4 показало, что скорость этого

кими транспортными системами, т₀ углеводы также проникают в большинство клеток благодаря молекулам-переносчикам или активной транспортной системе. Была предложена система транспорта, включающая в качестве гидрофильной части гликозид со свободными гидроксильными группами сахара и алкильный агликон с модифицируемой группой на свободном конце – в качестве липофильного фрагмента. Молекула, переносимая в клетку, присоединена к системе через спейсер – карбонатную группу (схема 13) [13]. Лекарство должно высвобождаться внутри клетки под действием клеточных ферментов или при спонтанном гидролизе карбоната.

На базе такой системы были получены конъюгаты (**LXVIIIб**) и (**LXIXб**), в которых анти-ВИЧ-агент (AZT) присоединен к спейсеру по 5'-положению. Свободная первичная гидроксильная группа на конце алкильной цепи соединений (**LXVI**) и (**LXVII**) вступала в реакцию с 5'-гидроксильной группой AZT и 1.1 экв. CDI. Защищенные продукты (**LXVIIIа**) и (**LXIXа**) были получены с выходами 70 и 53%. Десилилирование 1 М раствором TBAF в THF давало искомые 5'-(1-алкилгликозид)карбонаты AZT (**LXVIIIб**) и (**LXIXб**) [13].

Соединения (**LXVIIIб**) и (**LXIXб**) проявили крайне низкую цитотоксичность в клетках СЕМ-С113. Предварительные результаты испытаний показали, что соединение (**LXIXб**) не демонстрирует какой-либо значимой активности при концентрациях до 20 мг/мл. Производное (**LXVIIIб**) было явно активно в клетках, зараженных ВИЧ-1, и уменьшало активность обратной транскриптазы на 90% по сравнению с контролем вируса.

Фосфоинозитиды являются минорными компонентами мембран, кроме того, существуют липидпереносящие белки, имеющие сродство к инозитсодержащим липидам. Поэтому можно ожидать для конъюгатов NIRT с фосфоинозитидами способности проникать через клеточную мембрану и концентрироваться в клетках-мишенях. Н.С. Шастина с сотр. получили такой конъюгат d4T с фосфатидилинозитом [14]. Защищенный фосфатидилинозит (**LXX**), имеющий свободную гидроксильную группу, конденсировали с янтарным ангидридом в присутствии DMAP. Далее проводили этерификацию полностью замещенного производного миоинозита нуклеозидом в присутствии DCC и DMAP, получая защищенный продукт. Для получения целевого соединения (**LXXI**) проводили гидролиз изопропилиденовых групп 50%-ной водной уксусной кислотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного обзора рассмотрен химический синтез и характеристики биологической активности для ряда систем молекулярного транспор-

та AZT и d4T, основанных на сложноэфирной или карбонатной связи между нуклеозидом и транспортной группой. Таким пролекарствам посвящено значительное количество публикаций последнего времени. К сожалению, ввиду большого объема материала, за пределами обзора остались многочисленные работы, касающиеся аналогичной модификации других фармакологически активных соединений нуклеозидной и нуклеозидной природы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parang K., Wiebe L.I., Knaus E.E. // *Curr. Med. Chem.* 2000. V. 7. P. 995–1039.
2. Calogeropoulou T., Detsi A., Lekkas E., Koufaki M. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2003. V. 3. P. 1467–1495.
3. Gulick R.M. // *Clin. Microbiol. Infect.* 2003. V. 9. P. 186–193.
4. Macchi B., Mastino A. // *Pharmacol. Res.* 2002. V. 46. P. 473–482.
5. Rideout J.L., Barry D.W., Lehrman S.N., St. Clair M.H., Furman P.A., Beacham L.M., III, LeBlanc H.S., Freeman G.A. *Therapeutic nucleosides: EP 199451.* 1986.
6. Marty R., Ouameur A.A., Neault J.F., Nafisi S., Tajmir-Riahi H.A. // *DNA Cell Biol.* 2004. V. 23. P. 135–140.
7. Jensen E., Bundgaard H. // *Acta Pharm. Nord.* 1991. V. 3. P. 147–150.
8. Parang K., Wiebe L.I., Knaus E.E. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 1998. V. 1. P. 108–114.
9. Yarvin M.B., Stowell M.H. *Covalent Polar Lipid Conjugates with Antimicrobial and Antineoplastic Drugs for Targeting to Biological Protected Sites: WO 0033883.* 2000.
10. Aggarwal S.K., Gogu S.R., Rangan S.R.S., Agrawal K.C. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. P. 1505–1510.
11. Hussain R., Toth I., Gibbons W.A. // *Liebigs Ann. Chem.* 1992. P. 169–171.
12. Tadayoni B.M., Friden P.M., Walus L.R., Musso G.F. // *Bioconjugate Chem.* 1993. V. 4. P. 139–145.
13. Pochet S., Kansal V., Destouesse F., Sarfati S.R. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 6021–6024.
14. Шастина Н.С., Тучная О.А., Эйнисман Л.И., Каширичева И.И., Степанов А.Е., Юркевич А.М., Швец В.И. // *Биоорганическая химия.* 2003. Т. 29. С. 296–302.
15. Camplo M., Niddam V., Barthelemy P., Fauvy P., Mourier N., Simon V., Charvet A.S., Trabaud C., Graciet J.C., Chermann J.C., Kraus J.L. // *Eur. J. Med. Chem.* 1995. V. 30. P. 789–800.
16. Buchwald P., Bodor N. // *Pharmazie.* 2002. V. 57. P. 87–93.
17. Mahfouz N.M., Hassan M.A. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2001. V. 53. P. 841–848.
18. Takata J., Karube Y., Nagata Y., Matsushima Y. // *J. Pharm. Sci.* 1995. V. 84. P. 96–100.
19. Cahard D., McGuigan C., Balzarini J. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2004. V. 4. P. 371–381.
20. Siccardi D., Gumbleton M., Omid Y., McGuigan C. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004. V. 22. P. 25–31.
21. Zemlicka J. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1587. P. 276–286.

22. Cieslak J., Sobkowski M., Jankowska J., Wenska M., Szymczak M., Imiolczyk B., Zagorowska I., Shugar D., Stawinski J., Kraszewski A. // *Acta Biochim. Pol.* 2001. V. 48. P. 429–442.
23. Tobias S.C., Borch R.F. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 4475–4480.
24. Kahns A.H., Jensen P.B., Mork N., Bundgaard H. // *Acta Pharm. Nord.* 1989. V. 1. P. 327–336.
25. Kawaguchi T., Ishikawa K., Seki T., Juni K. // *J. Pharm. Sci.* 1990. V. 79. P. 531–533.
26. Seki T., Kawaguchi T., Juni K. // *Pharm. Res.* 1990. V. 7. P. 948–952.
27. Kawaguchi T., Endoh T., Seki T., Juni K. // *J. Pharm. Sci.* 1991. V. 80. P. 404–405.
28. Horrobin D.F., Stewart J.C.M., Winther M.D. Preparation of Fatty Acid Derivatives of Nucleosides or Acyclic Nucleosides as Antiviral Agents: EP 393920. 1990.
29. Boerretzen B., Dalen A., Myhren F., Stokke K.T. Preparation of Nucleoside Analog Fatty Esters as Antiviral Compounds: WO 9422887. 1994.
30. Bradley M.O., Shashoua V.E., Swindell C.S., Webb N.L. Nucleoside Analog Compositions and Uses Thereof: WO 9926958. 1999.
31. Kucera L.S., Fleming R.A., Ishaq K.S., Kucera G.L., Morris-Natschke S.L. Compositions and Methods for Double-targeting Virus Infections and Targeting Cancer Cells: WO 0134614. 2001.
32. Agrawal K. AZT Analogs for Treatment of Retrovirus Infections: WO 9004969. 1990.
33. Березовская Ю.В., Чудинов М.В., Селимова Л.М., Бобков А.Ф., Швец В.И., Юркевич А.М. // *Хим.-фарм. журн.* 2001. Т. 35. С. 14–18.
34. Berezovskaya Yu.V., Chudinov M.V., Kirillova Yu.G., Shastina N.S., Shvets V.I., Yurkevich A.M. // *Nucleosides Nucleotides.* 1998. V. 17. P. 2127–2133.
35. Bailey J.M., Nelson K.A., Lightfoote M., Mook R.A. // *Biochem. Soc. Trans.* 1998. V. 26. P. S390.
36. Whittaker R.G., Bender V.J., Reilly W.G., Moghaddam M. Therapeutic Compound – Fatty Acid Conjugates: US Pat. 5952499. 1999.
37. Berezovskaya Yu., Chudinov M., Yurkevich A. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2003. V. 22. P. 837–839.
38. Березовская Ю.В. Синтез биологически активных аналогов тимидина и их химическая модификация. Дис. ... канд. хим. наук. М.: Моск. гос. академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 2003.
39. Sergheraert C., Pierlot C., Tartar A., Henin Y., Lemaitre M. // *J. Med. Chem.* 1993. V. 36. P. 826–830.
40. De Bethune M.P., De Clercq E.D.A., Dejonghe J.P., Pauwels R.W.J., Trouet A. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) Derivatives Active Against the AIDS Virus: EP 357495. 1990.
41. Hammer K., Hatlelid J., Grotli M., Arukwe J., Klaveness J., Rise F., Undheim K. // *Acta Chem. Scand.* 1996. V. 50. P. 609–622.
42. Pochet S., Kansal V., Destouesse F., Sarfati S.R. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 6021–6024.
43. Vlieghe P., Bihel F., Clerc T., Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E., Salles J.-P., Chermann J.-C., Kraus J.-L. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 777–786.
44. Vlieghe P., Clerc T., Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E., Salles J.-P., Kraus J.-L. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 3014–3021.
45. Vlieghe P., Kraus J.-L., Clerc T., Salles J.-P. Preparation of Esters Derived from Nucleosides as Antiviral Agents: WO 0104134. 2001.
46. Vlieghe P., Kraus J.-L., Clerc T., Salles J.-P. Preparation of Nucleosides as Antiviral Agents: WO 0077020. 2000.
47. Balzarini J., De Clercq E., Kaminska B., Orzeszko A. // *Antivir. Chem. Chemother.* 2003. V. 14. P. 139–144.
48. Tsuzuki N., Hama T., Kawada M., Hasui A., Konishi R., Shiwa S., Ochi Y., Futaki S., Kitagawa K. // *J. Pharm. Sci.* 1994. V. 83. P. 481–484.
49. Lupia R.H., Ferencz N., Lertora J.J.L., Aggarwal S.K., George W.J., Agrawal K.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V. 37. P. 818–824.
50. Amselem S., Friedman D., Yogev A., Anderson W.R., Helton D.O., Loftsson T., Bodor N., Pop E., Brewster M.E. // *Int. J. Pharm.* 1995. V. 125. P. 31–43.
51. Brewster M.E., Loftsson T., Amselem S., Friedmann D., Yogev A., Anderson W.R., Helton D.O., Dinculescu A., Bodor N. // *Int. J. Pharm.* 1995. V. 125. P. 17–30.
52. Pop E., Brewster M.E., Anderson W.R., Bodor N. // *Med. Chem. Res.* 1992. V. 2. P. 457–466.
53. Kawczynski W., Torrence P.F., Kinjo J., Czochralska B. // *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1994. V. 33. P. 171–179.
54. Torrence P.F., Kinjo J., Lesiak K., Balzarini J., De Clercq E. // *FEBS Lett.* 1988. V. 234. P. 135–140.
55. Bodor N., Brewster M.E. // *Pharmacol. Ther.* 1983. V. 19. P. 337–386.
56. Bodor N. // *Methods Enzymol.* 1985. V. 112. P. 381–396.
57. Torrence P.F., Kinjo J., Lesiak K., Balzarini J., De Clercq E. // *FEBS Lett.* 1988. V. 234. P. 135–140.
58. Agrawal K. AZT Analogs for Treatment of Retrovirus Infections: WO 9004969. 1990.
59. Palomino E., Kessel D., Horwitz J.P. // *J. Med. Chem.* 1989. V. 32. P. 622–625.
60. Chu C.K., Bhadti V.S., Doshi K.J., Etse J.T., Gallo J.M., Boudinot F.D., Schinazi R.F. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. P. 2188–2192.
61. Lee B.-H., Lim M.-K., Shin J.-H., Jang T.-S., Park J.-S., Kang S.-W. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 1997. V. 18. P. 711–714.
62. Gogu S.R., Aggarwal S.K., Rangan S.R.S., Agrawal K.C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989. V. 160. P. 656–661.
63. Little R., Bailey D., Brewster M.E., Estes K.S., Clements R.M., Saab A., Bodor N. // *J. Biopharm. Sci.* 1990. V. 1. P. 1–18.
64. Brewster M., Anderson W.R., Webb A.I., Pablo L.M., Meinsma D., Moreno D., Derendorf H., Bodor N., Pop E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. V. 41. P. 122–128.
65. Brewster M.E., Pop E., Braunstein A.J., Pop A.C., Druzgala P., Dinculescu A., Anderson W., Elkoussi A., Bodor N. // *Pharm. Res.* 1993. V. 10. P. 1356–1362.

66. Brewster M., Simay A., Czako K., Winwood D., Fareg H., Bodor N. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 45. P. 3721–3726.
67. Pop E., Liu Z.Z., Vlasak J., Anderson W., Brewster M.E., Bodor N. // *Drug Delivery.* 1993. V. 1. P. 143–149.
68. Pop E., Liu Z.Z., Vlasak J., Anderson W.R., Brewster M.E., Bodor N.S. // *Pharm. Sci.* 1995. V. 1. P. 265–269.
69. Lupia R.H., Ferencz N., Lertora J.J.L., Aggarwal S.K., George W.J., Agrawal K.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V. 37. P. 818–824.
70. Han H.-K., Oh D.-M., Amidon G.L. // *Pharm. Res.* 1998. V. 15. P. 1382–1386.
71. Han H.-K., De Vruet R.L.A., Rhie J.K., Covitz K.-M.Y., Smith P.L., Lee C.-P., Oh D.-M., Sadee W., Amidon G.L. // *Pharm. Res.* 1998. V. 15. P. 1154–1159.
72. Beauchamp L.M., Orr G.F., de Miranda P., Burnette T., Krenitsky T.A. // *Antiviral. Chem. Chemother.* 1992. V. 3. P. 157–164.
73. Hidalgo I.J., Raub T.J., Borchardt R.T. // *Gastroenterology.* 1989. V. 96. P. 736–749.
74. Friden P.M., Walus L., Musso G., Taylor M., Malfroy B., Starzyk R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. P. 4771–4775.
75. Kumagai A.K., Eisenberg J., Pardridge W.M. // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 15214–15219.
76. Miles-Brown J. *Therapeutic Agents, and Intermediates for the Synthesis Thereof: WO 9112021.* 1991.

Ester Derivatives of Nucleoside Inhibitors of Reverse Transcriptase: I. Molecular Transport Systems for 3'-Azido-3'-Deoxythymidine and 2',3'-Didehydro-3'-Deoxythymidine (review)

Yu. V. Berezovskaya[#] and M. V. Chudinov

[#]Phone: (095) 434-8355; fax: (095) 434-8233; e-mail: julia_ber@rambler.ru
Department of Biotechnology, Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology,
Moscow, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

The methods of synthesis of the derivatives of nucleoside analogues esterified with various aliphatic, aromatic, and heteroaromatic acids and the construction from them of molecular transport systems that involve lipids, carbohydrates, peptides, and amino acids are discussed. The characteristics of the biological activity of a number of such systems are described. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: anti-HIV nucleotides, azidothymidine, drug delivery, stavudine