

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 9

СЕНТЯБРЬ — 1970 г.

ТОМ XXXIX

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.466

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (ДИ-2-ХЛОРЭТИЛ) АМИНОГРУППУ

Л. П. Растейкене, М. И. Дагене и И. Л. Кнуняц

В обзоре рассмотрены исследования по изучению зависимости противоопухолевой активности ди-(2-хлорэтил) аминопроизводных аминокислот и пептидов от их химического строения.

Библиография — 236 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1537
II. Ди-(2-хлорэтил) аминокислоты и их производные	1537
III. Ди-(2-хлорэтил) амиды аминокислот	1540
IV. Ароматические аминокислоты и их пептиды, содержащие в бензольном ядре ди-(2-хлорэтил) аминогруппы	1541
V. Аминокислоты и пептиды, ацилированные <i>p</i> -ди-(2-хлорэтил) аминофенилалкановыми кислотами	1551
VI. Аминокислоты, ацилированные <i>p</i> -ди-(2-хлорэтил) аминофосфорной кислотой	1553

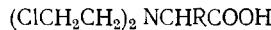
I. Введение

Включение ди-(2-хлорэтил) аминогруппы в биологически важные соединения: аминокислоты, пептиды, сахара, различные метаболиты или физиологически активные вещества — часто приводит к получению противоопухолевых препаратов. Особенно широко ведутся поисковые работы в области синтеза и изучения цитотоксических производных аминокислот и пептидов.

Свойства ди-(2-хлорэтил) аминогруппы и механизмы биологического алкилирования достаточно широко описаны в монографии Росса¹. Из более поздних работ следует упомянуть статью Уелера².

II. ДИ-(2-ХЛОРЭТИЛ)АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

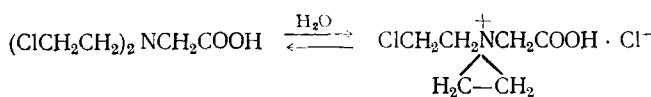
Наиболее изучены представители этого ряда соединений ди-(2-хлорэтил) глицин ($R=H$) и -аланин ($R=CH_3$)



Известны аналогичные производные и других аминокислот (табл. 1) *

* Мы считаем, что эту группу соединений вряд ли следует рассматривать как производные аминокислот, скорее это производные эмбихина; тем не менее в обзоре сохраняется терминология цитируемых авторов.

Эти кислоты в воде легко циклизуются в этиленаммониевые ионы, менее устойчивые, чем ионы метил-ди-(2-хлорэтил)-амина (эмбихина)¹⁹:



Предполагают, что алкилирующие свойства таких кислот зависят от уровня рН в тканях²⁰. При увеличении расстояния от карбоксильной до ди-(2-хлорэтил) аминогруппы реакционноспособность атомов хлора в этих кислотах увеличивается. Этим объясняют повышенную токсичность ди-(2-хлорэтил)- β -аланина¹².

Ди-(2-хлорэтил) аминокислоты со свободными карбоксильными группами менее токсичны, чем их амиды или эфиры, токсичность которых приближается к токсичности метил-ди-(2-хлорэтил)амина (эмбихина), что связано, по-видимому, с наличием свободной пары электронов у атома азота ди-(2-хлорэтил) аминогруппы. В соединениях, содержащих карбоксильную группу, эта пара электронов блокирована внутрионной связью^{21, 22}. В связи с этим хлор в ди-(2-хлорэтил) аминокислотах менее подвижен, чем в других ди-(2-хлорэтил) аминах²².

Предполагалось, что образование комплекса с металлом за счет не-поделенной пары электронов атома азота снижает токсичность ди-(2-хлорэтил) аминокислот. В связи с этим испытывали биологическую активность комплексных солей двухвалентной меди с ди-(2-хлорэтил) глицином и -аланином. Токсичность этих соединений на самом деле снизилась, однако противоопухолевая активность не улучшилась²³.

Ди-(2-хлорэтил) аланин после однократного введения мышам с саркомой Иошида временно снизил количество нуклеиновых кислот в раковых клетках, так же как и количество самих раковых клеток²⁴. Ди-(2-хлорэтил) глицин и -аланин продлили жизнь мышей с лейкемией *L* 1210 на 20 и 19% (если принять действие аметоптерина за 100%)²⁵. Амиды этих кислот более эффективны, хотя их химиотерапевтический индекс ниже. Они также *in vitro* обладали меньшим цитотоксическим действием по сравнению с кислотами, что связано, по мнению авторов работы¹¹, с устойчивостью амидов в воде.

Сравнивалась противоопухолевая активность диастереоизомеров амида ди-(2-хлорэтил) аланина, и не обнаружено различий в биологических свойствах *L*- и *D*-форм²⁶.

Ди-(2-хлорэтил) аланин задерживает включение меченых аминокислот в белки опухоли крыс, пораженных карциносаркомой Уоркера 256; этим он выгодно отличается от эмбихиона, который задерживает включение аминокислот и в нормальные ткани организма. Ди-(2-хлорэтил)-аланин задерживает включение не только меченого аланина, но и других аминокислот: лизина, метионина. Из этого факта следует, что он действует не как антиметаболит, но как алкилирующий агент. Особенно сильно задерживается включение меченых аминокислот в кислотонерастворимую фракцию белков ядра, что указывает на важность этой фракции в росте опухоли²⁷.

Показано, что фениловый эфир ди-(2-хлорэтил)- β -аланина обладает сильным мутагенным свойством¹³.

Были исследованы фармакологические свойства ди-(2-хлорэтил) глицина, -аланина, его амида и - β -аланина. Все они оказывали холинергическое и лейкопеническое действие²⁸.

При сравнении противоопухолевых свойств ди-(2-хлорэтил) аминокислот показано, что наилучшим химиотерапевтическим индексом обладает ди-(2-хлорэтил) аланин^{12, 29}. Его испытали в нескольких клиниках.

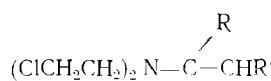
Японии на лейкозных больных ³⁰⁻³³. Клинические испытания, проведенные на 69 больных с различными формами рака, показали, что объективный эффект улучшения наблюдается только в случае лимфомы. Авторы пришли к выводу, что ди-(2-хлорэтил)аланин в клинике не лучше эмбиксина ³⁴.

Менее широко изучены другие ди-(2-хлорэтил)аминокислоты; по-видимому, и они не являются перспективными противоопухолевыми соединениями.

Н-Ди-(2-хлорэтил)фенилаланин и его амид вообще не оказывали противоопухолевого действия ¹⁴. 4-Ди-(2-хлорэтил)амино-L-пролин был менее эффективен, чем сарколизин при испытании на широком спектре опухолей ³⁵. Испытывались аналогичные производные лизина — смесь N_α- и N_ε-ди-(2-хлорэтил)лизина под названием «лизепсин». Показано, что L-форма менее активна, чем сарколизин ^{36, 37}. Этот препарат задерживал включение ¹⁴C-лизина и фенилаланина в белки опухоли саркомы 45 крыс ³⁸.

Ди-(2-хлорэтил)глицил-6-аминопенициллановая кислота была менее токсична, но обладала и меньшей противоопухолевой активностью, чем ди-(2-хлорэтил)глицин ⁹.

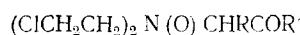
Синтезировано несколько ди-(2-хлорэтил)аминов и насыщенных аминокислот и пептидов общей формулы ³⁹.



где R=—H; —COOCH₃; —COOC₂H₅; —CONH₂; —CO—Gly—OC₂H₅; —CO—Val—OC₂H₅; —CO—L-Phe—OCH₃; —CO—L-Try—OC₂H₅; —COOC₂H₅; p-NO₂C₆H₄; R'-COOCH₃; —COOC₂H₅; —COO(O(CH₂)_nCH₃, (n=2; 4; 6); —CONH₂; —H, —C₆H₅.

Большинство этих соединений не показали противоопухолевой активности.

Ди-(2-хлорэтил)аминокислоты при окислении превращаются в ди-(2-хлорэтил)-N-окись аминокислоты ⁴⁰.



где R=—H, —CH₃; R'=OH, —OC₂H₅, —NH₂.

Противоопухолевая активность этих производных была ниже, чем со-



ТАБЛИЦА 1

Аминокислота или ее производные	Ссылки на литературу	Аминокислота или ее производные	Ссылки на литературу
—Gly—OH; —OEt; —NH ₂ (Gly—OCH ₂) ₂	3-7 6	—(Ala—OCH ₂) ₂ —Ala—NH ₂ (<i>DL</i> и <i>L</i> , <i>D</i>)	6 3, 4, 10
—Gly—NHC ₆ H ₄ F- <i>m</i>	7	—Ala—N(CH ₃)C ₆ H ₅	11
—Gly—NHC ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	7	—3-Ala—OH; —OEt; —NH ₂	12
—Gly—NHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	7	—3-Ala—OC ₆ H ₅	13
—Gly—NHC ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	7	—Phe—OH; —NH ₂	14
—Gly-эметин	8	Phe—PhGly—NH ₂	4, 5, 10
—Gly—Phe-эметин	8	—Glu—(OH) ₂	15
—Gly—Try-эметин	8	Orn- α (NH ₂)-OH	12
—Gly—Pro—Pro-эметин	8	Lys- α (NH ₂)-OH	12, 16, 17
—Gly-6-аминопенициллановая кислота	9	Abu—NH ₂	12
—Ala—OH; —OEt	3	γ -Abu—OH	12
		Pro—OH	18

ответствующих ди-(2-хлорэтил) аминокислот. В воде они превращаются в 1,2-диметиленоксимино-ионы¹⁹. Синтезировали N-ди-(2-хлорэтил) гидразино-карбоновые кислоты:



где R=—CH₃; —C₂H₅; —C₃H₇-n. Однако биологические свойства их не описаны⁴¹.

III. ДИ-(2-ХЛОРЕТИЛ)АМИДЫ АМИНОКИСЛОТ

Ряд известных ди-(2-хлорэтил) амидов аминокислот и N-ацилированных аминокислот приведен в табл. 2

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Ссылки на литературу
H—; Bz—; Phth—Gly—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	42—46
Phth—Gly—Gly—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	46
H—; AC—; Bz; Phth—Ala—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45, 47
CHCl ₂ CO—Ala—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
Phth-β-Ala—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
Ac—Val—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
H—; Ac—Lei—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
CHCl ₂ CO—Ser (O—Me)—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
Ac—Met—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
CHCl ₂ CO—Met—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
H—; Ac—; Bz—Phe—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45, 47, 48
CHCl ₂ CO—Phe—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45
CCl ₃ CO—Phe—N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	45

Ди-(2-хлорэтил) амиды аминокислот неустойчивы, в присутствии следов влаги они перегруппировываются в сложные эфиры^{44—49}.



Синтезированы амиды аминокислот, содержащие ди-(2-хлорэтил) аминогруппу в фенильном радикале^{49—52}.



где R=—H, —C₆H₄(CO)₂; R'=—CH₂, —CH₂CH₂—, CH₃CH—; —CH₂CONHCH₂—; C₆H₅CH—.

Производные глицина и фенилаланина не обладали противоопухолевой активностью⁵⁰. Из производных глутаминовой кислоты⁵³ соединение со свободной γ-карбоксильной группой было менее активно, чем со свободной α-карбоксильной группой в L-форме. Однако активность всех этих соединений не достигала активности мелфалана⁵⁴.

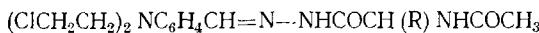
Известен ряд ди-(2-хлорэтил) гидразинов аминокислот,



где R=C₂H₅OCO—, R'=—H; —(CH₃)₂; —CH(CH₃)₂; —CH₂CH(CH₃)₂; —CH(C₂H₅)CH₃; —(CH₂)₂COOH; —CH₂C₆H₄OH-p, однако биологические свойства этих соединений не описаны⁵⁵.

Синтезировано несколько гидразонов *p*-ди-(2-хлорэтил) аминобензальдегида из гидразидов N-ацетиламинокислот. Они не обладали ан-

тивирусной активностью⁵⁶:



где R=—CH₂C₆H₅—, —CH₂C₆H₄OH-*p*, —CH₂CH₂SCH₃; —CH₂-β-индол.

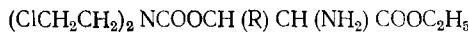
В этой же группе соединений рассмотрены, обладающие противоопухолевой активностью, N-ди-(2-хлорэтил) карбамоиламинокислоты:



где R=—H; —CH₂CH(CH₃)₂; —CH₂COOH; —CH₂C₆H₅; —(CH₂)₂SCH₃⁵⁷. Под действием воды они перегруппировываются в уретаны:



Известны также *o*-ди-(2-хлорэтил) карбамоилпроизводные серина и треонина⁵⁸:



где R=—H; —CH₃.

Испытание противоопухолевой активности *o*-производных серина по отношению к карциносаркоме Уокера 256 показало, что *L*-форма более активна, чем рацемат. *o*-Производное треонина неактивно⁵⁸. Исследование диффузии этих соединений через мембрану клеток кишечника показало, что, несмотря на различную противоопухолевую активность, проницаемость для них одинакова⁵⁹.

Этот факт вызвал у авторов⁵⁹ сомнения относительно теории носителя цитотоксических группировок, согласно которой аминокислотная часть молекулы служит как бы переносчиком ди-(2-хлорэтил) аминогруппы через мембрану клеток, а противоопухолевая активность рассматривается как прямая функция проницаемости.

O-ди-(2-хлорэтил) карбамоилсерин задерживал включение меченого метионина и серина в нуклеопротеиды опухоли Уокера 256⁶⁰.

IV. АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПЕПТИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ В БЕНЗОЛЬНОМ ЯДРЕ ДИ-(2-ХЛОРЕТИЛ)АМИНОГРУППУ

Фенилаланин — первая аминокислота, введение в бензольное ядро которой ди-(2-хлорэтил) аминогруппы привело к получению противоопухолевых препаратов (сарколизина, мелфалана), ныне применяемых во многих онкологических клиниках при лечении некоторых форм новообразований. Высокая противоопухолевая активность этих препаратов стимулировала целую серию работ по направленному синтезу противоопухолевых соединений, содержащих в своей молекуле остаток фенилаланина.

1. Пара-ди-(2-хлорэтил) аминофенилаланин



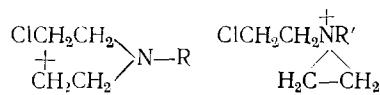
Это соединение было синтезировано и изучено почти одновременно двумя группами исследователей: в Англии Бергелем и Стоком в виде *L*-антиподы (мелфалан, сокр. Mel.), *D*-антиподы (медфалан, сокр. Med.), *DL*-рацемата (мерфалан, сокр. Meg)^{61, 62} и в Советском Союзе Хохловым с сотр. под руководством Ларионова в виде рацемата под названием «сарколизин»⁶³, (сокр. Sarc.)⁶¹⁻⁷¹.

Сарколизин показал наряду с высокой противоопухолевой активностью по отношению к ряду перевиваемых опухолей и высокую токсичность⁷².

Сарколизин применяется в клинике для лечения некоторых форм новообразований. Однако на большинство форм новообразований он не действует⁷². Отмечается также канцерогенное действие сарколизина, более высокое, чем у эмбихина⁷³.

Работы по биологическим и клиническим испытаниям этого общеизвестного препарата см.⁷² В настоящем обзоре рассматривается только сравнение сарколизина с другими подобными соединениями.

Сарколизин содержит ди-(2-хлорэтил) аминогруппу в ароматическом кольце. Сообщалось, что в отличие от алифатических ди-(2-хлорэтил)-аминов такие соединения в реакцию алкилирования вступают по механизму *S_N1*. Этим пытались объяснить уменьшенную токсичность ароматических ди-(2-хлорэтил) аминов, в том числе и сарколизина¹. Однако в последнее время появилась работа⁷⁴, где экспериментально доказывается, что *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланин алкилирует не через ион карбония, а через образование неустойчивого иммониевого иона, как и в случае алифатических производных



Изучалась скорость гидролиза атомов хлора сарколизина и его производных в водном спирте⁷⁵⁻⁷⁸. Показано, что атомы хлора в сарколизине гидролизуются с неодинаковой скоростью⁷⁸ и что ионы хлора замедляют этот процесс^{78, 77}.

Описано спектрофотометрическое определение сарколизина⁷⁹.

Сарколизин в кислой среде легко окисляется с образованием сравнительно неустойчивого свободного радикала



Предполагается, что такой же радикал образуется в клетках опухоли⁸⁰.

Механизм биологического действия сарколизина и селективность его действия на некоторые опухоли до сих пор не выяснены.

Отмечается, что *D*-сарколизин дезаминируется и инактивируется *D*-аминосоксидазой, активность которой значительно выше в тканях почек крыс, чем в опухоли саркомы-45. Этим объясняют пониженную противоопухолевую активность *D*-сарколизина на этот штамм по сравнению с *L*-формой⁸¹.

Были синтезированы три варианта радиоактивного сарколизина: 1) меченный в аминокислотной части молекулы *p*-ди-(2-хлорэтил)амино-*D,L*-фенилаланин- β ¹⁴C⁶²; 2) меченный в цитотоксической части молекулы *p*-ди-(2-хлорэтил- β -¹⁴C)амино-*D,L*-фенилаланин⁸²; 3) меченный триием мелфалан⁸³.

При изучении распределения в организме нормальных крыс и у крыс с привитой опухолью меченного в аминокислотной части молекулы сарколизина⁸⁴ и меченного в цитотоксической группе сарколизина⁸⁵, а также меченного триием мелфалана⁸³ показано, что все препараты в токсических дозах одинаково распределялись в организме крыс. Избирательного накопления радиоактивности в белках опухоли не обнаружено.

Отмечается, что меченный сарколизин в организме не превращается в тирозин или в фенилаланин⁸⁴. Меченный продукт гидролиза мелфалана — *p*-ди-(2-окси- β -¹⁴C-этил)амино-*L*-фенилаланин в отличие от сарколизина не включался в белки крови или печени крыс; это говорит о том, что сарколизин действует на белки как алкилирующий агент⁸⁶. К аналогичному выводу пришли и другие исследователи^{84, 87}.

Мелфалан и сарколизин задерживают включение меченых аминокислот: фенилаланина, лизина или метионина в белки опухоли, особенно в нерастворимую в кислотах фракцию белков ядра клетки^{34, 39}.

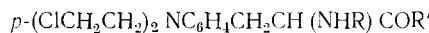
При изучении влияния мелфалана на включение меченого метионина в белки опухоли крыс *in vivo* и *in vitro* в культуре ткани был сделан вывод, что под воздействием мелфалана происходят различные процессы в организме и в изолированной клетке опухоли. К тому же мелфалан сильнее, чем его *D*-антипод, задерживает включение меченого метионина в белки опухоли⁸⁸. Он также задерживает включение меченых аминокислот в микросомные белки⁸⁹.

Сарколизин изменяет активность ферментных систем организма². Он реагирует с цитохромом С *in vitro*⁹⁰ и действует в организме на ферменты и белки, содержащие меркаптогруппы⁹¹. Мелфалан реагировал с альбумином крови *in vitro*⁹². Он, как и другие бифункциональные алкилирующие агенты, действует на обмен нуклеиновых кислот или нуклеопротеидов^{34, 93-96}. При изучении кинетики реакции сарколизина с ДНК *in vitro* показано, что сарколизин реагирует с фосфатными группами нуклеиновых кислот⁹⁷.

Сарколизин обладает мутагенным действием. Он повреждает те локусы генов у дрозофилы, которые устойчивы к действию X-лучей⁹⁸.

Исследовалась противоопухолевая активность *L*- и *D*-форм *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланина, однако разница в биологическом эффекте обеих форм еще окончательно не выяснена. Возможно, что эта разница зависит от природы самой опухоли^{99, 100}. *L*-Антипод вызвал сильную лейкопению у крыс, хотя его доза была в 4 раза меньше дозы *D*-антипора¹⁰¹. Мелфалан в отличие от сарколизина понижал количество ДНК в кишечнике экспериментальных животных и был более токсичным¹⁰².

Был синтезирован ряд производных *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланина по карбоксильной и аминогруппам (см. табл. 3).



Противоопухолевая активность и токсичность низших эфиров мало отличаются от самого сарколизина^{101, 124}. В то же время N-ацильные производные оказались менее токсичными и спектр противоопухолевого действия их (воздействие на различные перевиваемые штаммы опухолей грызунов) отличался от сарколизина^{101, 124-128}.

При изучении реакции N-формил- или N-ацетилсарколизина с плазмой крови выяснилось, что 60% этих препаратов связывается с плазмой крови, в то время как сарколизин связывается только на 24%¹²⁹.

Был синтезирован меченный N-(¹⁴С-формил)сарколизин и изучался его метаболизм в организме крыс¹¹¹.

N-Формилсарколизин в 8-кратной дозе по сравнению с сарколизином задерживал включение меченого фосфора в нуклеиновые кислоты селезенки крыс, в опухоль асцитной карциномы Эрлиха мышей и в ДНК саркомы Иошида¹³⁰.

N-Формил- и N-ацетилсарколизины оказались активными мутагенами по отношению к актиномицетам. По своей активности они намного превышали сарколизин¹³¹.

Опубликованы предварительные данные применения N-формилсарколизина в клинике. Он оказался активным в случае семиномы яичка¹³². В клинике также испытывали N-метилсарколизин. Его противоопухолевое действие было сходно с сарколизином¹³³.

ТАБЛИЦА 3

Оптическая конфигурация	R	R'	Ссылки на литературу
DL	H	OCH ₃	103
DL	H	OC ₂ H ₅	104
L	H	OC ₂ H ₅	105
DL	H	OC ₂ H ₅	106
L	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	105
DL	H	NH ₂	107
L	H	2-аминотиазол	108
DL	H	3-аминогомопиридин	109
DL	H	NHNH ₂	109
DL	H	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	109
DL	H	NHN=CHC ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	109
DL	CHO	OH	110
DL	¹⁴ CHO	OH	111
L	CHO	OC ₂ H ₅	105
L	CHO	NH ₂	105
L	CHO	NHC ₂ H ₅	105
DL	CHO	NHC ₆ H ₄ COOC ₂ H ₅	103
DL	CHO	2-аминотиазол	107
DL	CHO	2-амино-1,3,4-тиодиазол	112
DL	CHO	DL-3-аминогомопиридин	108
DL	CHO	NHNH ₂	109
DL	CHO	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	109
DL	CHO	NHN=CHC ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	109
DL	CHO	OH	113
DL	CH ₃ CO	Холестерин	114
DL	CH ₃ CO	β-Ситостерин	115
DL	CH ₃ CO	Прегнолон	115
DL	CH ₃ CO	Δ ³ -Дегидроэпиандростерон	115
DL	CH ₃ CO	2-Аминотиазол	107
DL	CH ₃ CO	4-Метил-2-аминотиазол	107
DL	CH ₃ CO	Пиперидин	107
DL	CH ₃ CO	Морфолин	107
DL	CH ₃ CO	Аминометил-2-тиазол	116
DL	CH ₃ CO	4-Аминометилтиазол	116
DL	CH ₃ CO	2-Метил-4-аминометилтиазол	116
DL	CH ₃ CO	5-Аминотиазол	116
DL	CH ₃ CO	2-Амино-1,3,4-тиодиазол	112
DL	CH ₃ CO	3-Амино-1,2,4-тиазол	112
DL	CH ₃ CO	5-Амино-1,2,3,4-тетразол	112
DL	CH ₃ CO	DL-3-Аминогомопиридин	108
DL	CH ₃ CH ₂ CO	OH	117
DL	CH ₃ CH ₂ CO	OCH ₃	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	OH	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	OCH ₃	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	OH	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	OCH ₃	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	OH	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	OCH ₃	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	OC ₃ H ₇ -изо	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	OC ₂ H ₆	117
DL	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	OC ₃ H ₇ -изо	117
DL	HOOC(CH ₂) ₂ CO	OCH ₃	117
DL	Никотиноил	OH	117
DL	Никотиноил	OCH ₃	117
DL	Никотиноил	OC ₃ H ₇ -изо	117
DL	Никотиноил	OC ₂ H ₆	117
DL	ClCH ₂ CO	OC ₃ H ₇ -изо	113
DL	ICH ₂ CO	OH	118
DL	ICH ₂ CO	OC ₃ H ₇ -изо	113
L	COCH ₂ CO	OC ₂ H ₅	105
DL	C ₆ H ₅ CO	NH ₂	119
DL	C ₆ H ₅ CO	NHC ₂ H ₅	119
DL	C ₆ H ₅ CO	NHC ₆ H ₁₁	119
DL	p-(ClCH ₂ CH ₂) ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ CO	OC ₂ H ₅	120
L	1-(CH ₃) ₂ N-нафтил-5-SO ₂	OH	121
L	1-(CH ₃) ₂ N-нафтил-5-SO ₂ -NHCH ₂ CO	OH	121
L	1-(CH ₃) ₂ N-нафтил-5-SO ₂ NHCH ₂ CO	OC ₂ H ₅	121
DL	HN(CH ₂) ₃ OP(О)	OC ₂ H ₅	122
[
DL	Тетрациклинметилен	OH	123
DL	Окситетрацикленметилен	OH	123

2. Пептиды *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланина

Сравнительно низкая избирательность противоопухолевого действия сарколизина и его простейших производных сделала целесообразным поиски более эффективных препаратов. Особенно плодотворным было направление, начатое Кнунянцем и Кильдишевой с сотр. в 1956 г. по синтезу пептидов сарколизина¹¹⁰. Немного позже появилась работа Бергеля и Стока, где описывался синтез пептидов N-бензоилмелфалана¹¹⁹. В работах Кнунянца и Кильдишевой с сотр. исследовались главным образом пептиды сарколизина по карбоксильной группе, а в работах Бергеля с сотр.— пептиды мелфалана по аминогруппе.

До настоящего времени синтезировано и изучено много пептидов *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланина, где он является N- или C-концевой аминокислотой либо находится в середине цепи. Известны пептиды со свободной аминогруппой сарколизина или другой аминокислоты и пептиды, где аминогруппа закрыта N-ацильной защитой (табл. 4).

Выяснилось, что противоопухолевая активность этих пептидов почти не зависит от того, имеет концевая аминокислота свободную карбоксильную группу или она закрыта эфирной или амидной связью^{101, 105}.

Очень важной оказалась роль свободной аминогруппы в пептидах сарколизина. Исследователи пришли к интересному выводу, что токсичность и противоопухолевая активность пептидов сарколизина, содержащих свободную аминогруппу, не отличаются от сарколизина. Это явление отмечалось в ряду пептидов, где сарколизин является N-концевой аминокислотой,¹⁴⁷ и в пептидах, где свободная аминогруппа находится в остатке другой аминокислоты^{53, 101, 105, 145}. Исключение составил лишь этиловый эфир сарколизил-фенилаланил-лейцина, который в виде соли с метилен-ди-(β-оксиафтойной) кислотой показал лучший эффект, чем сарколизин по отношению к саркоме 45 и саркоме Иенсена¹⁴⁸.

Задача аминогруппы в N- или C-концевых пептидах сарколизина N-формальным или N-ацетильным остатком приводит к резкому изменению биологической активности. Такие пептиды значительно менее токсичны, чем сарколизин, химиотерапевтические индексы их лучше^{105, 149, 150}. Один препарат из этого ряда— этиловый эфир N-ацетил-сарколизил-валина (асалин) испытывали в клинике на 49 больных различными формами рака. Он оказался менее токсичным, чем сарколизин, меньше действовал на кроветворную систему и показал объективный эффект при ретикулосаркоме и миеломе¹⁵¹.

Интересно отметить, что, хотя биологическая активность сарколизина отличается от его N-ацильных дипептидов, подвижность атомов хлора остается одинаковой^{101, 105}.

Сравнение биологической активности N-формил- и N-ацетилдипептидов сарколизина на 35 штаммах экспериментальных опухолей не обнаружило значительной разницы в их действии¹⁵².

Дипептид N-формилсарколизина, где C-концевой аминокислотой был триптофан, оказался совершенно неактивным¹⁴⁹ даже в больших дозах¹⁵².

Отмечалась разница в противоопухолевой активности между этиловыми эфирами α- и β-аспарагинил-мелфалана и между α- и γ-, аналогичными дипептидами глутаминовой кислоты⁵³.

На противоопухолевый эффект пептидов сарколизина сильно влияет оптическая конфигурация молекулы.

Синтезировали пять пар оптически чистых этиловых эфиров дипептидов мелфалана. Испытание их на карциносаркоме Уокера 256 показало, что дипептиды *LL*-конфигурации обладают в 100 раз большей актив-

ТАБЛИЦА 4

Соединение	Конфигурация аминокислоты	Ссылки на литературу
H—Sarc—Val—OH; —OEt	DL, L	106, 131
H—Sarc—Met—OEt	DL	103
H—Sarc—Phe—OEt	DL	103
H—Sarc—Glu—(OEt) ₂	DL	135
H—Sarc—Abu—OH; —OEt	DL	136
H—Sarc— β -Abu—OH; —OEt	DL	137
H—Sarc—Hyp—OEt	DL	18
H—Sarc—Arg—OMe	DL	138
Form—Sarc—Gly—OEt	—	110, 120
Form—Mel—Gly—OEt		105, 110, 134
Form—Sarc—Val—OH; —OEt	DL	110
Form—Sarc—Zei—OEt	DL	110
Form—Sarc—Phe—OEt	DL	110
Form—Sarc—Try—OEt	DL	110
Form—Sarc—Met—OEt	DL	120
Form—Sarc—Glu—(OEt) ₂	DL	135
Form—Sarc—Pro—OEt	DL	103
Form—Sarc—Hyp—OEt	DL	18
Form—Sarc— β -Ala—OEt	DL	110
Form—Sarc—Abu—OH;	DL	136
Form—Sarc— β -Abu—OH	DL	137
Form—Sarc—Cys (S—ClCH ₂ CH ₂ —)—OEt	DL	120
Form—Sarc—Homocys (Bz)—OEt	DL	120
Ac—Sarc—Gly—OEt	—	139
Ac—Sarc—Ala—OEt	DL	140
Ac—Sarc—Val—OH; —OEt	DL	134, 140, 141
Ac—Mel—Val—OEt	L и D	142
Ac—Med—Val—OEt	L и D	142
Ac—Sarc—Lei—OEt	DL	143
Ac—Sarc—Ilei—OEt	DL	143
Ac—Sarc—Phe—OEt	DL	139, 140
Ac—Mel—Phe—OEt	L и D	141, 142
Ac—Med—Phe—OEt	L и D	141, 142
Ac—Sarc—Met—OEt	DL	140
Ac—Mel—Met—OEt	L и D	141
Ac—Med—Met—OEt	L и D	141
Ac—Sarc—Cys—OEt	DL	140
(Ac—Sarc) ₂ —(Cys—OEt) ₂	L	108
Ac—Sarc—Pro—OEt	L	108
Ac—Sarc—Hyp—OEt	DL	18
Ac—Sarc—Thr—OEt	DL	108
(Ac—Sarc) ₂ —Lys—OEt	DL	108
Ac—Sarc—Gly—(OEt) ₂	DL	135
Ac—Sarc—Arg (NO ₂)—OMet	DL	138
Ac—Sarc—Tyr—OEt	L и D	144
Ac—Sarc— β -Hytyr—OEt	DL	144
Bz—Sarc—Phe—OEt	DL	119, 139
Bz—Sarc—Gly—OH		119
Bz—Sarc—Ala—OH	DL и L	119
Bz—Sarc—Lei—OEt	L	119
p-(ClCH ₂ CH ₂) ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ CO—Sarc—Val—OH—OEt	DL и L	106
H—Gly—Met—OEt		105
H—Ala—Met—OEt	L и D	105
H—Val—Met—OH	L	105
H—Val—Sarc—OH	L	106
H—Lei—Met—OEt	L	105
H—Phe—Met—OEt	L	105
H—Ser—Met—OEt	L	53
(H—Cys) ₂ —(Met—OEt) ₂	L	105
H—Glu— α -(Met—OEt)— γ -OH	L и D	53
H—Glu— α -(OH)— γ -(Met—OEt)	L и D	53
H—Glu— α , γ -(Met—OEt) ₂	L	53
H—Asp— α -(Met—OEt)— β -(OH)	L	53
H—Asp— α -(OH)— β -(Met—OEt)	L	53
H—Arg—Met—OEt	L	145
H—Abu—Met—OH	DL	136
H— β -Abu—Met—OH	DL	137

ТАБЛИЦА 4 (продолжение)

Соединение	Конфигурация аминокислоты	Ссылки на литературу
H—Val—Gly—Mel—OEt	<i>L</i>	105
H—Val—Lei—Mel—OEt	<i>L—L</i>	105
H—Ala—Lei—Mel—OEt	<i>L—L</i>	105
H—Glu— γ -(OH)—Glu— γ -(OH)—Mel—OEt	<i>L—L</i>	53
H—Val—Gly—Gly—Mel—OEt	<i>L</i>	105
H—Pro—Gly—Val—Phe—Mel—OEt	<i>L—L—L</i>	145
H—Val—Sarc—Val—OH	<i>L—L</i>	106
H—Val—Sarc—Gly—OEt	<i>L</i>	105
Form—Phe—Mel—OEt	<i>L</i>	146
Form—Abu—Sarc—OH	<i>DL</i>	136
Form— β -Abu—Sarc—OH	<i>DL</i>	137
Ac—Gly—Mel—OEt		137
Ac—Ala—Mel—OEt	<i>L</i> и <i>D</i>	137
Ac—Val—Sarc—OH	<i>L</i>	106
Ac—Val—Mel—OEt	<i>L</i> и <i>D</i>	137
Ac—Lei—Mel—OEt	<i>L</i> и <i>D</i>	137
Ac—Phe—Mel—OEt	<i>L</i> и <i>D</i>	105, 137
Ac—Phe (<i>p</i> -NO ₂)—Mel—OEt	<i>L</i> и <i>D</i>	105, 137
Ac—Phe (<i>p</i> -NH ₂)—Mel—OEt	<i>L</i>	105

ностью, чем *DL*-конфигурации¹⁴⁶. Аналогичные результаты были получены с антиподами в ряду дипептидов аспирагинил- и глутамил-мелфалана⁵³.

Испытывались все возможные оптические изомеры дипептидов *N*-ацетил-сарколизина с фенилаланином, метионином и валином.

Наиболее активными в случае дипептидов с фенилаланином и метионином оказались изомеры *L—L*-конфигурации, наименее активными *D—D*-конфигурации. Аналогичную активность показал и дипептид с валином по отношению к мышиной саркокоме 37, однако этот же пептид по отношению к саркокоме крыс оказался наиболее активным в конфигурации *L—D* и *D—D*¹⁵³.

Синтезировали также полипептиды *p*-ди-(2-хлорэтил)фенилаланина (Sarc)_n, *n*=10; 50—100^{154, 155}, (Mel)_n¹⁵⁵ и (Am)_n—Mel—OEt, где Am=Gly; Ser; Phe; Lei; Ser—Glu; Тир—Glu; *L*- и *D*-конфигурации. Сравнение противоопухолевых свойств этих полимеров показало, что препараты, содержащие аминокислоты *D*-конфигурации, менее активны¹⁵⁵. Менее активным был и полимер сарколизина¹⁵⁴.

3. Орто- и мета-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланины

С целью изучения влияния изомерии на биологическую активность синтезированы орто-^{104, 156, 157} и мета-ди-(2-хлорэтил)амино-*DL*-фенилаланины^{65, 158—161}, *L* и *D*-антиподы мето-изомера и *N*-формельное производное¹⁶¹.

Орто-изомер был токсичнее, чем сарколизин и обладал сходным спектром противоопухолевого действия¹⁶³. Атомы хлора в орто- и метаизомерах легче гидролизуются по сравнению с пара-изомером⁷⁷.

Мета-изомер был эффективнее мелфалана по отношению к экспериментальным опухолям^{158, 164—166}.

При изучении противоопухолевой активности антиподов мета-изомера не обнаружено различий между *L*- и *D*-формами¹⁶².

Предварительные клинические испытания мета-изомера сарколизина на 40 больных с разными локализациями рака показали, что этот препарат мало чем отличается от самого сарколизина¹⁶⁷.

Синтезированы и другие производные ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланинов и аминокислот общей формулы (см. табл. 5).

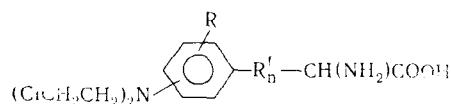


ТАБЛИЦА 5

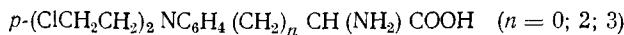
$(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$	R	R'	n	Ссылки из литературы по синтезу
4-	2-F	CH ₂	1	168
4-	2-Cl	CH ₂	1	168, 169
4-	2-Br	CH ₂	1	168, 169
4-	2-I	CH ₂	1	161
4-	3-Cl	CH ₂	1	161
3-	6-F	CH ₂	1	170
4-	H	CHNH ₂ ^a	1	171—173
3-	H	CHNH ₂ ^a	1	65, 174, 175
3-	H	—	—	104
3-	He	—	—	104
4-	H	—	—	176
4-	H	CH ₂	2	71, 177
4-	H	CH ₂ ^b	2	71
4-	H	CH ₂ ^c	2	178
4-	H	CH ₂ ^d	2	71
4-	H	CH ₂ ^e	2	178
4-	H	CH ₂	3	71, 176
4-	H	(CH ₂) ₂ CHNH ₂ ^a	1	179
4-	H	SCH ₂	1	180
4-	H	SO ₂ CH ₂	1	180
4-	H	CH ₂ SCH ₂	1	180
4-	H	CH ₂ SO ₂ CH ₂ ^b	1	180
4-	H	CH ₂ S(CH ₂) ₂	1	180
3-	6-CH ₃ ^d	—	—	181
3-	H ^d	—	—	181
4-	H ^d	—	—	181
2-	5-CH ₃	CH ₂	1	182
2-	5-NO ₂	CH ₂	1	183
4-	H	CH ₂ ^k	1	184

^a в общей формуле NH₂=H; ^b этиловый эфир; ^c L-антипод; ^d D-антипод; ^d N-ацетил;
e — CH₃ вместо — H в общей формуле; ^k вместо (ClCH₂CH₂)₂N-группа (ClCH₂CH₂)₂NCOO—

Производные *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланина, содержащие галоиды в бензольном ядре, не обладали противоопухолевой активностью¹⁸⁵, и только 2-фтор-3-ди-(2-хлорэтил)аминофенилаланин своей противоопухолевой активностью превосходил сарколизин¹⁸⁶.

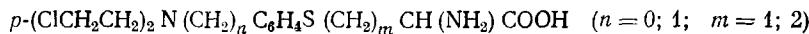
Испытание противоопухолевой активности производных β -аланина пара- и мета-ди-(2-хлорэтил)аминофенил- β -аланина показало, что они более токсичны и менее эффективны, чем аналогичные производные α -аланина^{65, 174, 175, 187}.

В поисках более селективно действующих ароматических ди-(2-хлорэтил) аминов синтезировали *p*-ди-(2-хлорэтил) аминофенилалкановые кислоты¹⁷⁶



Были выделены *L*- и *D*-формы *p*-ди-(2-хлорэтил) аминофенил-*α*-аминомасляной кислоты. *L*-изомер показал в 5 раз более высокую противоопухолевую активность по отношению к меланому мышей, чем *D*-изомер, однако его активность не превосходила активности мелфалана⁷¹. Аналогичное производное *α*-амино-*Δ*-фенилвалериановой кислоты было очень токсично (*n*=3). Сравнительные испытания *p*-ди-(2-хлорэтил) аминофенил-*α*-аминомасляной кислоты (под названием «аминохлорбуцил») и мелфалана проводили в клинике на 47 больных разными формами рака. Оба препарата оказались одинаково активны по отношению к ретикулосаркоме и не показали активности в других случаях раковых заболеваний¹⁰⁰.

Ряд гомологов *S*-*p*-ди-(2-хлорэтил) аминофенилцистеина обладал небольшой противоопухолевой активностью^{180, 188}:



Отмечена небольшая противоопухолевая активность соответствующего производного *N*-бензиллейцина¹⁸⁹:



4. Ди-(2-хлорэтил)аминометиленфенилаланины

Синтезированы и испытаны на биологическую активность все три изомера орто-, мета- и пара-ди-(2-хлорэтил) амино-метиленфенилаланина

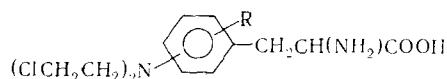


и 2'-ди-(2-хлорэтил) аминометилен-5'-нитрофенилаланина¹⁹¹.

Противоопухолевая активность этих соединений равнялась активности сарколизина¹⁹⁰.

5. Ди-(2-хлорэтил)амино-тироцины

Основываясь на важной роли тирозина в живом организме и на повышенном его содержании в меланоме, синтезированы и изучены ди-(2-хлорэтил) аминопроизводные тирозина (см. табл. 6).



Атомы хлора в 2-ди-(2-хлорэтиламино)-тироцине гидролизовались быстрее, чем в сарколизине¹⁹³.

Ди-(2-хлорэтил)аминометилентироцины были активными по отношению к асцитной карциноме Эрлиха мышей¹⁹⁴.

Противоопухолевая активность 2-окси-4-ди-(2-хлорэтил) аминофенилаланина и его аллоксильных производных падала с увеличением алкильного радикала. Наиболее активное 9-метокси производное испытывалось в клинике на 30 больных раком¹⁶⁸.

Синтезированы *N*-формил-дипептиды этого соединения с этиловым эфиром валина и фенилаланина¹⁶⁸.

ТАБЛИЦА 6

Положение группы $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-$	R	Ссылки на литературу по синтезу	Положение группы $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-$	R	Ссылки на литературу по синтезу
2-	4-OH	192	4-	2-OCH ₃	168
3-	4-OH	193	4-	2-OCH ₃ ^д	168
3-	4-OH ^а	193	4-	2-OCH ₃ ^{д, е}	168
2-	4-OH ^б	194	4-	2-OCH ₃ ^{д, ж}	168
3-	4-OH ^б	194	4-	2-OCH ₃ ^б	168
2-	4-OCH ₃	192	4-	2-OC ₂ H ₅	168
3-	4-OCH ₃	195	4-	2-OC ₃ H ₇	168
3-	4-OCH ₃ ^{б, г}	195	4-	2-OC ₄ H ₉	168
4-	2-OH	168	5-	2-OCH ₃	196
			4-	H ^з	197

а L-антипод, б в фенильном кольце ди-(2-хлорэтил)-аминометиленовая группа, в N-фталоил, г метиловый эфир, д N-формил, е пептид с этиловым эфиром DL-валина, ж пептид с этиловым эфиром DL-фенилаланина, з в фенильном кольце *p*-ди-(2-хлорэтил) аминофеноксигруппа.

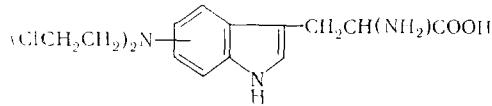
O-(*p*-ди-(2-хлорэтил) аминофенил)-*D,L*-тироzin:



сначала не показал активности на рост опухоли¹⁹⁷ Уокера 256. При испытании его в больших дозах на шести штаммах перевиваемых опухолей была выявлена значительная противоопухолевая активность¹⁴⁴.

6. Ди-(2-хлорэтил)аминотриптофаны

Важные биологические свойства триптофана привели к синтезу ди-(2-хлорэтил)аминопроизводных этой **аминокислоты**. В настоящее время известны три *D,L*-изомера этого типа: 5- (см. ^{198, 199}), 6- и 7- (см. ²⁰⁰) ди-(2-хлорэтил)аминотриптофаны:



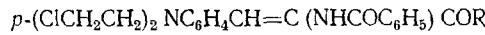
Сравнение противоопухолевой активности этих соединений показало, что 7-изомер был более активен по отношению к саркоме 180, чем 5-изомер²⁰⁰. Однако 5-изомер более доступен, поэтому его биологические свойства лучше изучены. *D,L*-форму этого соединения испытывали на 32 штаммах перевиваемых опухолей, и его активность оказалась выше эмбихина и близка к мелфалану¹⁹⁹. Он задерживал включение меченых аминокислот в белки опухоли Уокера 256, особенно в ядерные белки²⁰¹.

Изучали распределение в организме крыс с привитой саркомой Иенсена меченного тритием 5-ди-(2-хлорэтил)амино-*D,L*-триптофана. Наивысшую радиоактивность отметили в почках, наиболее низкую — в опухоли²⁰².

5-Ди-(2-хлорэтил)аминотриптофан испытывали в клиниках. Он оказался токсичным, но авторы пришли к выводу, что его можно применять как химиотерапевтический препарат при лечении меланомы²⁰³.

7. Ди-(2-хлорэтил)аминопроизводные неприродных аминокислот

Синтезированы производные ароматических ненасыщенных аминокислот:



где $\text{R} = -\text{OCH}_3$ ²⁰⁴; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHC}_2\text{H}_5$; $-\text{NHC}_6\text{H}_5$; $-\text{Gly}-\text{OH}$; $-\text{Gly}-\text{OEt}$; $-DL$ - и L -Ala- OH ; $-L$ -Val- OH ; $-L$ -Lei- OEt ; $-DL$ -Ile- OEt . Однако о противоопухолевой активности этих соединений не сообщается¹¹⁹.

Синтезировали и изучали 1-амино-6(и 7)-ди-(2'-хлорэтил)-амино-индан-1-карбоновые кислоты, 2-(и 1)амино-7-ди-(2'-хлорэтил)-амино-1,2,3,4-тетрагидро-2-(и 1)-нафтоиновые кислоты и их гидантонины. Все они показали небольшую противоопухолевую активность^{104, 205}.

Синтезированы гетероциклические производные аланина: β -[7-(4-ди-(2'-хлорэтил)амино-бенз-1,2,3-тиадиазолил-4-(и-5-)]²⁰⁶ и β -[5-ди-(2'-хлорэтил)аминонензимидазолил-2]-аланины и их эфиры²⁰⁷, однако противоопухолевая активность их пока не описана.

V. АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ, АЦИЛИРОВАННЫЕ *p*-ДИ-(2-ХЛОРЕТИЛ)-АМИНОФЕНИЛАЛКАНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

Синтезировано и изучено большое число *N*-ди-(2-хлорэтил)аминокислот и их производных типа $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ — аминокислота (ее эфир, пептид), где $n=0—3$.

Исходные ди-(2-хлорэтил)аминофенилалкановые кислоты обладают противоопухолевой активностью, однако они токсичны. Клиническое применение нашла *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилмасляная кислота, которая под названием «хлорбутин», «хлорамбуцил» или «лейкеран» применяется для лечения некоторых форм лейкозов⁷².

1. Аминокислоты, ацилированные ди-(2-хлорэтил)аминобензойными кислотами

Производными *o*-, *m*- и *p*-ди-(2-хлорэтил)аминобензойными кислотами ацилировали глицин^{208, 209}, γ -аминомасляную кислоту²⁰⁸, *DL*-²¹⁰, *L*- и *D*-глутаминовые кислоты^{211, 212}, этиловые эфиры этих же кислот и моноэтиловый эфир α -(*p*-карбэтоксианилид) глутаминовой кислоты²¹³.

Наиболее активным по отношению к асцитной опухоли Эрлиха у мышей и в культуре тканей оказался орто-изомер ди-(2-хлорэтил)аминонензил-*L*-глутаминовой кислоты. Он обладал также высокой активностью по отношению к микробиологическим системам. Активность свободных кислот не отличалась от активности их этиловых эфиров. Из испытанных соединений наименее активным оказался пара-*D*-изомер.

Орто-изомеры наиболее активными были в случае ди-(2-хлорэтил)аминонензилглицина и γ -аминомасляной кислоты²⁰⁸.

Токсичность *p*-ди-(2-хлорэтил)аминонензил-6-аминопенициллановой кислоты, обладающей антибактериальной активностью, ниже токсичности исходной *p*-ди-(2-хлорэтил)аминонензойной кислоты⁹.

2. Аминокислоты и пептиды, ацилированные *p*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенилуксусной, пропионовой и масляной кислотами

Синтезирован ряд таких соединений (см. табл. 7). Известно одно производное 6-аминопенициллановой кислоты, ацилированной *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилуксусной кислотой⁹.

Противоопухолевой активностью обладали только производные природных аминокислот. *p*-Ди-(2-хлорэтил)аминофенацетил-гексафторвалин и β -фенилаланин были неактивными²²¹.

Ацилированные *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилуксусной кислотой природные аминокислоты, эфиры или пептиды, как правило, менее токсичны по сравнению с исходной кислотой (в 6—19 раз). Спектр противоопухолевого действия и степень активности этих соединений, как и пептидов N-ацилсарколизина, зависит от C-концевой аминокислоты^{221—223}.

ТАБЛИЦА 7

$(ClCH_2CH_2)_2N$ —— $(CH_2)_n$ —CO— аминокислота, ее эфир, пептид

Аминокислота, пептид, $n=1$	Ссылки на литературу	Аминокислота, пептид, $n=1$	Ссылки на литературу
Gly—OMe	120	Sarc—OEt	120
Lei—OEt	120	Lei—Phe—OEt	216
Val—OH; —OEt	120, 211	Phe—Lei—OEt	216
Phe—OH; —OEt;	120, 211	Phe—Met—OEt	216
Phe—OC ₂ H ₄ N(Et) ₂	214, 215	Phe—Phe—OEt	216
Met—OH; —OEt	215	Lei—Met—OEt	216
Glu—(OH) ₂ ; —(OMe) ₂	215, 216	Lei—Lei—OEt	216
Glu— α -(OH)— γ -OEt	217	Phe—Val—OEt	216
Glu— α -(OH)— γ -OMe ^a	217	Met—Phe—Val—OEt	216
Pro—OEt	216	$\alpha\alpha'$ -Диаминопропионовая кислота ^b	220
His—OMe ^a	218	Аминокислота, пептид, $n=3$	
Lis— ϵ (NH ₂)—OH	215	Val—OH; —OEt	120
Arg(NO ₂)—OH; —OMe	138	Phe—OH; —OEt	120, 211
β -Phe—OEt	120	Glu—(OMe) ₂	216
+Ala—(β -Cl)—OMe	120	His—OMe	218
Homomet—OEt	120	Arg(NO ₂)—OMe	138
Homo-Cis(S—Br)—OEt	120	ϵ -Аминоэнантовая кислота	216
Cis(S—ClCH ₂ CH ₂)—OEt	120	<i>p</i> -NHC ₆ H ₄ COOEt	216
Гексафторвалин—OEt	216	Phe—Lei—OEt	216
<i>p</i> -NHC ₆ H ₄ COOEt	216	Phe—Phe—OEt	216
$\alpha\alpha'$ -Диаминопропионовая кислота	219	Lei—Lei—OEt	216
6-Аминопенициллановая кислота	9	Met—Lei—Phe—OEt	216
		Lei—Phe—Met—OEt	216

^a *L*-антипод, ^b $n=2$

p-Ди-(2-хлорэтил)аминофенацетил-*DL*-фенилаланин (лофенал) оказался эффективным химиотерапевтическим препаратом при лечении больных раком яичников и некоторыми формами лейкозов²²⁴.

Противоопухолевой активностью обладала *NN'*- $\alpha\alpha'$ -ди[*p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенацетиламино]-пропионовая кислота²¹⁹:



Этот препарат под названием «лонин-4» проверяли в клинике, и он оказался эффективным при лечении злокачественных заболеваний лим-форетикулосистемы, но угнетающее действовал на гемопоэз²²⁵.

Известно только одно производное *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилпропионовой кислоты — *NN'*- $\alpha\alpha'$ -ди-[*p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилпропиониламино]пропионовая кислота, однако биологические свойства ее не изучены²¹⁷.

Из числа аминокислот, ацилированных *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилмасляной кислотой, противоопухолевая активность изучалась только для этилового эфира валина. Он оказался менее токсичным, чем сам хлорбутин, но и менее активным, чем аналогичное производное фенилуксусной кислоты²²⁶.

Имеется ограниченное число работ, где сравнивалось биологическое действие пептидов сарколизина с пептидами, ацилированными ди-(2-хлорэтил)аминофенилалкановыми кислотами.

Так, *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенацетил-фенилаланин обладал иным спектром противоопухолевого действия, чем этиловый эфир *N*-формилсарколизил-фенилаланина¹⁴⁷. Пептид сарколизина: этиловый эфир сарколизил-фенилаланиллейцина, содержащий свободную аминогруппу, показал более сильное противоопухолевое действие, чем этиловый эфир *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенацетил-фенилаланиллейцина¹⁴⁸.

p-Ди-(2-хлорэтил)аминофенацетил-метионин этиловый эфир угнетал регенерацию печени, так же как и исходная *p*-ди-(2-хлорэтил)аминофенилуксусная кислота или хлорбутин, в то же время сам сарколизин и некоторые дипептиды *N*-ацетилсарколизина таким действием не обладали²²⁷.

VI. АМИНОКИСЛОТЫ, АЦИЛИРОВАННЫЕ ДИ-(2-ХЛОРЭТИЛ)-АМИДОФОСФОРНОЙ КИСЛОТОЙ

Высокая противоопухолевая активность и химиотерапевтический индекс эндоксана (циклофосфамида, циклофосфана) — циклического эфира *N,N*-ди-(2-хлорэтил)-*N'*- γ -оксиэтилдиамида фосфорной кислоты⁷² стимулировали работы по исследованию других производных этого типа, в том числе и производных с аминокислотами. Синтезирован ряд соединений общей формулы $(\text{CICH}_2\text{CH}_2)_2\text{NP}(\text{O})\text{RR}'$ (см. табл. 8).

ТАБЛИЦА 8

R	R'	Ссылки на литературу
Gly—OEt	—Cl	228
DL—Lei—OEt	—Cl	228
Gly—OEt	—OPh	228
<i>p</i> -NH ₂ —DL—Phe—OH	—OPh	229
DL-Homoser-NhC ₆ H ₁₁	—OPh	230
Gly—OEt	—N(CH ₃) ₂	228
DL—Lei—OEt	—N(CH ₂) ₂	228
Gly—OEt	—NHC ₆ H ₁₁	231
Gly—OMe	R	231
Gly—OEt ^a	R	228, 231, 232
Gly—OEt ^a	R	233
DL-Ala—OEt	R	232
β -Ala—OEt	R	228
DL-Val—OEt	R	232
DL-Lei—OEt	R	228, 232
DL-Phe—OEt	R	232
DL-Asp—OEt	R	232
DL-Gly—OEt	R	232

^a O=S

Биологические свойства описаны пока только для двух соединений этого ряда²³⁴. Если R=R'=Gly—OEt, то соединение обладало противоопухолевой активностью. Аналогично тиопроизводное было неактивно.

Синтезировали также циклические производные ди-(2-хлорэтил)-аминофосфориламинокислот и пептидов (см. табл. 9):

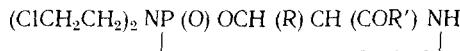


ТАБЛИЦА 9

R	R'	Ссылки на литературу
-H	-OH	233, 235
-H ^a	-OH	236
-H ^b	-OH	
-H	-OMe	233
-H	-OEt	232, 235
-H ^{b, г}	-OEt	235
-H	-DL-Ser-OEt; -OB ₂	233
-H	-DL-Thr-OMe	233
-H	-DL-Phser-OB ₂	233
-H	-γ-Abu-OEt	231
-H	-p-NHC ₆ H ₄ CH ₃ CO-OEt	233
-H	-p-NHC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CO-OEt	233
-Me	-OH	236
-Ph ^{d, е}	-OH; -OEt	235
-CH ₂ CO-OEt	-OEt	235

^a L-антипод, ^b D-антипод, ^в в цикле O=S; ^г в цикле O=NH, ^d транс-, ^е эритро-

Синтезировались также циклическое производное фенилсерина DL-, LL- и DD-конфигурации²³⁶ и полисерин, содержащий ди-(2-хлорэтил)аминофосфорильные группы²³⁶.

Испытание противоопухолевой активности таких циклических производных серина, серилсерина и полисерина разной оптической конфигурации показало, что они обладают значительным противоопухолевым эффектом и что оптическая конфигурация очень важна для биологической активности^{71, 220}. Противоопухолевая активность также связана с длиной пептидной части молекулы. Производное полисерина было менее токсично, и его химиотерапевтический индекс был выше, чем аналогичное производное серилсерина⁵⁴.

Менее активными оказались циклические производные O,N-серина^{54, 218} и S,N-цистеина¹⁸⁵.

* * *

*

Представленный обзор позволяет отметить некоторые закономерности в поведении пептидов сарколизина и аминокислот и пептидов, ацилированных ди-(2-хлорэтил)аминофенилалкановыми кислотами. Пептиды сарколизина со свободной аминогруппой обладают небольшой избирательностью действия, они в равной степени поражают не только опухолевые, но и нормальные клетки организма. N-Формильная или N-ацетильная защита резко улучшает избирательность действия полученных соединений. Карбоксильная группа не имеет столь важного значения. Соединения с неприродными аминокислотами почти не обладают противоопухолевой активностью.

Весьма важной является стереоконфигурация аминокислот. В большинстве исследованных случаев пептиды L-ряда обладали более выраженным противоопухолевым действием.

Однако механизм биологического действия этих соединений до сих пор остается малоисследованным.

Работа в области направленного синтеза противоопухолевых препаратов только начинается, надо надеяться, что совместные усилия химиков, биологов, медиков в этой интересной и важной области приведут к полезным открытиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. У. Росс, Биологические алкилирующие вещества, «Медицина», М., 1964.
2. S. P. Wheeler, Cancer Res., **22**, 651 (1962).
3. M. Izumi, Pharm. Bull., **2**, 275 (1954).
4. M. Izumi, Японск. пат. 3766 (1956); С. А., **51**, 14792e (1957).
5. Yoshitomi Drug Manuf. Co., Японск. пат. 3767 (1956); С. А., **51**, 14792f (1957).
6. B. Witten, S. Sasse, J. S. Miller, Ch. E. Williamson, L. E. Goodman, A. M. Seligman, Cancer, **1962**, 1062.
7. G. R. Pettit, M. R. Chamberland, B. Green, Canad. J. Chem., **45**, 1555 (1967).
8. G. R. Pettit, S. K. Gupta, Там же, **45**, 1561 (1967).
9. Sh. Fukatsu, S. Umezawa, H. Antibiot., **16**, 227 (1963).
10. Yoshitomi Drug Manuf. Co., Англ. пат., 767679 (1957); С. А., **51**, 16521a (1957).
11. G. Sakurai, E. Matsui, Chem. Pharm. Bull., **13**, 594 (1965).
12. M. Ishidate, Y. Sakurai, I. Aiko, Там же, **8**, 732 (1960).
13. Н. П. Дубинин, В. К. Шербаков, Л. А. Суйкова, Д. О. Гасанов, Н. К. Близнюк, А. Ф. Коломиец, ДАН, Сер. биол., **175**, 1147 (1968).
14. W. Lee, G. L. Tong, A. R. Martinez, B. Weinstein, M. Schelstrate, B. Baker, L. Goodman, J. Med. Chem., **6**, 439 (1963).
15. W. L. Nyhan, H. Bush, Chem. Eng. News, **1958**, 46.
16. О. Ф. Гинзбург, К. Ю. Марьиновская, Ж. ВХО им. Менделеева, **7**, 703 (1962).
17. V. G. Monti, R. Angelucci, J. Med. chem., **7**, 469 (1964).
18. З. В. Пушкирева, Л. Ф. Ларионов, Е. В. Алфесева, Л. В. Крупнова, ЖОХ, **33**, 3779 (1963).
19. M. Izumi, Pharmac. Bull., **3**, 88 (1955).
20. M. Ishidate, Y. Sakurai, M. Izumi, J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed., **44**, 132 (1955).
21. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura, Gann, Japan, J. Cancer Res., **45**, 528 (1954).
22. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura, M. Izumi, Pharm. Bull., **2**, 275 (1954).
23. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Satoh, H. Imamura, Gann, Japan J. Cancer Res., **47**, 375 (1956).
24. Y. Ikami, Там же, **48**, 411 (1957).
25. A. Goldin, J. M. Venditti, Y. Kline, N. Montel, Cancer Res., **20**, 382 (1960).
26. J. Aiko, T. Gono, Pharmac. Bull., **5**, 487 (1957).
27. W. L. Nyhan, J. Pharmacol. Exptl. Therap., **130**, 268 (1960).
28. Y. Takebayashi, Folia pharmacol. Japan, **56**, 450 (1960).
29. CCNSC Agent Data Summary Cancer chemoth. Rep., **7**, 99 (1961).
30. S. Hibino, Gann, Japan J. Cancer Res., **47**, 454 (1956).
31. S. Hibino, K. Kimura, K. Otoa, Acta, Unio inten. с. cancer, **15** bis, 129 (1959).
32. T. Kambara, Gann, Japan. J. Cancer Res., **47**, 380 (1956).
33. K. Kimura, K. Ota, M. Tsuneyoshi, Там же, **48**, 496 (1957).
34. F. S. Dietrich, C. Cope, Sh. Rivers, S. Krantz, G. Baum, H. J. Beck, P. L. Rodensky, Cancer chemoth. Rep., **23**, 31 (1962).
35. Е. М. Шамаева, Е. В. Алфесева, Л. Ф. Ларионов, З. В. Пушкирева, Вопр. онкол., **12**, № 4, 75 (1966).
36. О. Ф. Гинзбург, Б. А. Порай-Кошиц, М. И. Крылова, Путя синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, Медгиз, М., 1962, стр. 59.
37. Л. Ф. Ларионов, И. Г. Спасская, Вопр. онкол., **7**, № 11, 75 (1961).
38. М. А. Новикова, Вопр. мед. хим., **9**, 250 (1963).
39. Z. B. Papastassion, R. Bunn, E. V. White, J. Med. chem., **10**, 701 (1967).
40. M. Izumi, Pharm. Bull., **2**, 279 (1954).
41. W. Schulze, G. L. Lentsch, J. prakt. chem., **21**, 272 (1963).
42. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, ЖОХ, **30**, 2432 (1960).

43. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, Там же, **31**, 1193 (1961).
44. S. Bien, O. M. Friedman, Chem. a. Ind., **1962**, 2062.
45. I. Levi, H. Blöndal, J. W. R. Weed, A. C. Frosst, H. Ch. Reitly, F. A. Schmid, K. Sugiura, G. S. Tagnowski, C. Ch. Stock, J. Med. chem., **8**, 715 (1965).
46. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, Л. А. Мышкина, ЖОРХ, **1**, 791 (1965).
47. H. Z. Sommer, C. Scher, Sh. Bien, J. K. Chakrabarti, J. Med. chem., **9**, 84 (1966).
48. В. Г. Немец, Ч. Ч. Блинова, Т. Д. Жилинская, ЖОХ, **37**, 817 (1967).
49. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, Там же, **32**, 1351 (1962).
50. J. Bergel, J. A. Stock, J. Chem. Soc., **1959**, 97.
51. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, ЖОХ, **30**, 1848 (1960).
52. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, Там же, **34**, 919 (1964).
53. M. Szekerké, R. Wade, F. Bergel, J. Chem. Soc., **1965**, 1907.
54. J. L. Everett, Cancer Res., **26**, 8/2, 942 (1966).
55. A. B. Sen, S. S. Chatterjee, J. Indian Chem. Soc., **42**, 552 (1965).
56. Л. Б. Радина, Н. М. Хворова, З. В. Пушкарева, ЖОХ, **34**, 2140 (1964).
57. E. Khedouri, Y. H. Kim, O. Friedman, J. Med. chem., **7**, 653 (1964).
58. F. Bergel, R. Wade, J. Chem. Soc., **1959**, 941.
59. D. F. Everett, H. G. Randall, Biochem. Pharmacol., **11**, 371 (1962).
60. W. L. Nyhan, Там же, **12**, 457 (1963).
61. F. Bergel, J. A. Stock, J. Chem. Soc., **1954**, 2409.
62. F. Bergel, V. C. E. Burnop, J. A. Stock, Там же, **1955**, II 223.
63. Л. Ф. Ларионов, А. С. Хохлов, Е. Н. Шкодинская, О. С. Васина, В. И. Трушейкина, М. И. Новикова, Бюлл. эксп. биол. и мед., **39**, № 1, 48 (1955).
64. G. Feggagi, Farmaco. Ed. scient., **11**, 524 (1956).
65. Б. Чень, Х. Цзоу, Ч. Чжан, Ч. Юань, Научн. вестн. Scientia, **331** (1956); РЖХим., **1960**, 35019.
66. Ч. Чжан, Ш. Ху, Е. И-фан, Б. Чень, Ш. Цай, Ч. Юань, Нина хие shijie, **13**, 152 (1958); РЖХим., **1959**, 23547.
67. G. E. Mc Casland, R. Horvat, J. Korntvendt, J. Org. chem., **23**, 1568, (1958).
68. В. Н. Конюхов, З. В. Пушкарева, Ф. И. Абезгауз, Мед. пром. СССР, **1961**, № 10, 49.
69. В. Н. Конюхов, З. В. Пушкарева, Ю. А. Островская, А. И. Адамович, Э. Т. Руткина, Э. М. Познанская, Е. В. Глаголево, С. А. Шнеур, Авт. свид. СССР, кл. 12 1/02, 30к, 2/02 № 152541 (1962); РЖХим., **1968**, 19Н334.
70. A. Pedrazoli, Helv. chim. acta, **40**, 80 (1957).
71. J. M. Luck, Cancer Res., **17**, 1071 (1957).
72. Л. Ф. Ларионов, Химиотерапия злокачественных опухолей, Медгиз, М., 1962.
73. M. B. Shimkin, J. H. Weisburger, E. K. Weisburger, N. Gubareff, V. Santzeff, J. Natl. Cancer Inst., **36**, 915 (1966).
74. Ch. E. Williamson, B. Witten, Cancer Res., **27**, 33 (1967).
75. Б. М. Раков, А. Д. Чинаева, А. Я. Берлин, ЖОХ, **29**, 3962 (1959).
76. А. Я. Берлин, А. Д. Чинаева, Там же, **33**, 3082 (1963).
77. А. Д. Хинеева, А. Я. Берлин, Там же, **33**, 3082 (1963).
78. Л. С. Ягужинский, А. Д. Чинаева, Там же, **36**, 671 (1966).
79. И. Ю. Блажец, И. Крачмер, Фарм. журн., **20**, 22 (1965).
80. Б. М. Козырев, А. И. Ривкинд, ДАН, Сер. биол., **175**, 1396 (1968).
81. А. А. Пустановский, Т. И. Ивацова, Там же, **122**, 665 (1958).
82. A. H. Saloway, E. Nyilas, J. Org. Chem., **26**, 1091 (1961).
83. A. N. Milner, O. Klatt, S. E. Young, J. S. Stehlin, мл., Cancer. Res., **25**, 259 (1965).
84. P. Сohn, Brit. J. Cancer., **11**, 258 (1957).
85. М. А. Новикова, Вопр. онкол., **7**, № 3, 48 (1961).
86. P. Brookes, Brit. J. Cancer, **13**, 313 (1959).
87. T. I. Ivanova, A. K. Belousova, Acta Unio Intern. Cancer., **20**, 1048 (1964).
88. W. L. Nyhan, Fr. Lampert, Cancer Res., **26**, 1430 (1966).
89. E. J. Ciaccio, G. E. Boxer, T. M. Devlin, R. T. Ford, Там же, **27**, 1033 (1967).
90. G. Dinescu, Studii si cercetari biohim. Acad. RSR., **9**, 283 (1966); РЖ Биохим., **1967**, 10Ф1924.
91. Г. И. Кулик, Л. П. Даниленко, Врач. дело, **1966**, № 9, 87.
92. B. Larsen, Europ. J. Cancer., **3**, 163 (1967).
93. М. А. Новикова, Вопр. мед. хим., **4**, 414 (1958).
94. P. Alexander, K. A. Stacey, Acta Unio intern. c. cancer., **16**, 533 (1960).

95. С. Ю. Давыдова, М. В. Сапошникова, Бюлл. эксп. биол. и мед., **49**, № 8, 89 (1960).
96. B. S. Stauss, Nature, **191**, 730 (1961).
97. K. A. Stacey, M. Cobb, Sh. F. Cousens, P. Alexander, Ann. N. Y. Acad. Sci., **68**, 682 (1958).
98. O. S. Fahmy, J. Fahmy, J. Genet., Camb., **54**, 146 (1956).
99. В. И. Трушейкина, Бюлл. эксп. биол. и мед., **46**, № 9, 101 (1958).
100. R. White, Cancer Chemoth. Rep., **6**, 61 (1960).
101. L. A. Elson, A. Haddow, F. Bergel, J. A. Stock, Biochem. Pharmacol., **11**, 1079 (1962).
102. S. Garattini, A. Guaitani, E. Nappi, V. Palma, Cancer Res., **27**, 12/2, 1309 (1967).
103. Н. Е. Голубева, Канд. Диссерт., ИНЭОС АН СССР, М., 1962.
104. T. A. Connors, W. C. J. Ross, J. G. Wilson, J. Chem. Soc., **1960**, 2994.
105. F. Bergel, J. A. Stock, Там же, **1960**, 3658.
106. И. Л. Кнунианц, К. И. Карпавичюс, О. В. Кильдишева, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 1024.
107. А. Я. Берлин, В. П. Броновицкая, ЖОХ, **30**, 324 (1960).
108. О. Ф. Гинзбург, К. Ю. Марьяновская, Изв. вузов. Химия и хим. технол., **5**, 604 (1962).
109. К. И. Карпавичюс, С. В. Адомайтена, А. В. Паулюконис, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Изв. АН СССР, сер. хим., **1968**, 874.
110. И. Л. Кнунианц, О. В. Кильдишева, Н. Е. Голубева, Там же, 1956, 1418.
111. Ch. Y., Ch. Chi, Ch. Suwing, Chinese Acad. Med. Sci. Peking, **27**, 203 (1964); С. А., **62**, 10938a (1965).
112. Л. Ф. Липатова, И. Я. Постовский, ЖОХ, **32**, 1062 (1962).
113. Е. Н. Шкодинская, М. Н. Васильева, О. С. Васина, А. Я. Берлин, Там же, **29**, 3776 (1956).
114. Е. Н. Шкодинская, Е. М. Курдюмова, О. С. Васина, А. Я. Берлин, Там же, **32**, 959 (1962).
115. М. В. Мухина, А. М. Халецкий, Там же, **37**, 587 (1967).
116. А. Я. Берлин, В. П. Броновицкая, Там же, **31**, 1356 (1961).
117. Е. Н. Шкодинская, К. Н. Курдюмова, В. П. Андронова, О. С. Васина, Там же, **33**, 2853 (1963).
118. Ch. Ciustea, J. Dragota, Rev. chim., **18**, 521 (1967).
119. F. Bergel, J. A. Stock, J. Chem. Soc., **1957**, 4563.
120. Н. Е. Голубева, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, ДАН, **119**, 83 (1958).
121. J. L. Everett, M. H. Baker, F. Bergel, J. Chem. Soc., С., **1968**, 1791.
122. R. H. Iwamoto, E. M. Acton, L. Goodman, B. R. Baker, J. Org. Chem., **26**, 4743 (1961).
123. С. Егба, Бельг. пат. 634451 (1963); С. А., **61**, 4292е (1964).
124. Н. А. Водолазская, Вопр. онкол., **7**, № 5, 77 (1961).
125. Н. А. Водолазская, Труды ин-та эксп. и клин. мед. АН СССР, **2**, 102 (1960).
126. И. Г. Спасская, Бюлл. эксп. биол. и мед., **51**, № 2, 92 (1961).
127. Л. Ф. Ларионов, Г. Н. Платонова, Там же, **51**, № 3, 94 (1961).
128. С. А. Дегтева, Вопр. онкол., **11**, № 8, 81 (1965).
129. S. Czu, Cz. Sun, Acta Pharm. Sinica, **13**, 253 (1966); РЖБиохим., **1967**, 3 ф, 1649.
130. Н. Ch. Chi, Ch.-K. Wavng, H. Juei, Chinese Acad. Med. Sci. Peking, **26**, 264 (1963). С. А., **62**, 15305е (1965).
131. С. Н. Алиханян, М. Г. Оганесян, Вестн. АМН СССР, **1964**, № 1, 72.
132. Х. Х. Ву, Ц. Ц. Шоц, Ю. Сан, Х. И. Фень, Труды 8-го межд. противорак. конг., **6**, 207 (1963).
133. Ч. Хан, Ч. Ван, Ш. Хо, Ч. Чу, Там же, **6**, 69 (1963).
134. К. И. Карпавичюс, Н. Е. Голубева, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Изв. АН СССР, ОХН, **1961**, 1297.
135. Л. В. Алексеева, З. В. Пушкарёва, ЖОХ, **31**, 2918 (1961).
136. А. А. Паулюконис, К. И. Карпавичюс, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Изв. АН СССР, сер. хим., **1968**, 2777.
137. А. А. Паулюконис, К. И. Карпавичюс, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Там же, 1969, 133.
138. С. Э. Зурабян, Л. П. Растейкене, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Там же, **1964**, 1899.
139. M. Ochaga, K. Jamatoto, K. Nakanisi, Японск. пат. 14715 (1962); РЖХим., **1966**, 16Н 251П.
140. Е. Н. Шкодинская, А. Н. Васильева, О. С. Васина, Труды ин-та эксп. и клинич. онкол. АМН СССР, **2**, 110 (1960).
141. Е. Н. Шкодинская, В. П. Ягужинская, О. С. Васина, К. Н. Курдюмова, ЖОХ, **36**, 1205 (1966).

142. Е. Н. Шкодинская, О. С. Васина, А. Я. Берлин, З. П. Софьина, Л. Ф. Ларионов, Там же, **32**, 324 (1962).
143. F. Fukuoka, Y. Shirasu, Gann. Japan. J. Cancer Res., **52**, 191 (1961).
144. С. А. Варданян, Вопр. онкол., **11**, № 1, 45 (1965).
145. J. M. Johnson, J. A. Stock, J. Chem. Soc., **1962**, 3806.
146. F. Bergel, J. M. Jonson, R. Wade, Там же, **1962**, 3802.
147. З. П. Софьина, Труды 2-ой Всес. онкол. конф., М., 1959, стр. 773.
148. Ц. Ц. Пань, Вопр. онкол., **8**, № 12, 57 (1962).
149. Л. Ф. Ларионов, З. П. Софьина, ДАН, **114**, 1070 (1957).
150. Е. И. Хомченовский, Вопр. онкол., **8**, № 12, 60 (1962).
151. Г. В. Круглова, Там же, **11**, № 10, 10 (1965).
152. K. Sugita, Cancer Res., Suppl., **25**, 494 (1965).
153. З. П. Софьина, Л. Ф. Ларионов, Е. Н. Шкодинская, О. С. Васина, А. Я. Берлин, Труды 8-го междунар. противорак. конгр., **6**, 63 (1963).
154. C. W. Mosher, R. H. Iwamoto, E. M. Action, L. Goodman, J. Med. chem., **7**, 650 (1964).
155. M. Szekerke, R. Wade, F. Bergel, J. Chem. Soc., C, **1968**, 1792.
156. М. Н. Васильева, Е. Н. Шкодинская, ЖОХ, **31**, 1027 (1961).
157. Т. А. Соппогт, W. J. Ross, Амгл. пат., 915751 (1963); пат. ФРГ. 1140583 (1962); С. А., **58**, 14095a, 10304 (1963).
158. H. F. Gram, C. W. Mosher, B. R. Baker, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3103 (1959).
159. T. S. Osdene, D. N. Ward, H. W. Chapman, H. Rakoff, Там же, **81**, 3100 (1959).
160. М. Н. Васильева, Е. Н. Шкодинская, А. Я. Берлин, ЖОХ, **29**, 4094 (1959).
161. W. A. Skinner, K. Hyde, H. F. Gram, B. R. Baker, J. Org. Chem., **25**, 1756 (1960).
162. H. F. Gram, J. Berridge, E. M. Acton, L. Goodman, J. Med. chem., **6**, 85 (1963).
163. В. И. Трушейкина, Вопр. онкол., **10**, № 9, 82 (1964).
164. M. O. Greene, B. R. Baker, J. Greenberg, Cancer Res., **20**, 1160 (1960).
165. J. M. Luck, Там же, **21**, 262 (1961).
166. В. И. Трушейкина, Вопр. онкол., **6**, № 10, 63 (1960).
167. T. O. Lovina, W. Frank, T. C. Hall, Cancer Chem. Rep., **23**, 39 (1962).
168. P. Ch. Pan, I. Sh. Kao, Acta chim. Sinica, **26**, 131 (1960).
169. Е. Н. Шкодинская, Е. М. Курдюмова, А. Я. Берлин, ЖОХ, **31**, 3788 (1961).
170. В. Г. Немец, В. И. Рыбакова, Е. Г. Социлии, Там же, **37**, 814 (1967).
171. Н. Г. Чернова, Л. С. Ягужинский, А. Я. Берлин, ДАН, **126**, 802 (1959).
172. F. Bergel, J. M. Johnson, J. A. Stock, Chem., a. Ind., **1959**, 1487.
173. И. Дегутис, И. Виткус, А. Иоделите, Науч. труды вузов ЛитССР. Химия и хим. технол., **1**, 71 (1961).
174. J. M. Johnson, Chem. a. Ind., **1960**, 966.
175. Ю. Дегутис, А. Иоделите, ЖОХ, **32**, 567 (1962).
176. W. Dawis, J. J. Roberts, W. G. J. Ross, J. Chem. Soc., **1955**, 890.
177. H. E. Smith, J. M. Luck, J. Org. Chem., **23**, 837 (1958).
178. F. Bergel, G. E. Lewis, S. F. D. Ogg, J. Butler, J. Chem. Soc., **1959**, 1431.
179. Н. Г. Чернова, Е. Н. Рыбкина, А. Я. Берлин, ЖОХ, **34**, 2129 (1964).
180. R. H. Iwamoto, E. M. Acton, L. O. Ross, W. A. Skinner, B. R. Baker, L. Goodman, J. Med. Chem., **6**, 43 (1963); Chem. a. Ind., **1961**, 1404.
181. Ch. L. Sun, C. U. Siu, Ch. R. Shu, C. J. Ven, Acta Pharmac. Sinica, **12**, 500 (1965); РЖХим., **1966**, 18 Ж 539.
182. В. И. Конюхов, Г. С. Сакович, З. В. Пушкирева, Пути синтеза и изыскания противоонкологовых препаратов. Медгиз, М., 1967, вып. 2, 30.
183. Y. F. Jen, Ch. Sh. Yang, J. Chen, C. J. Ven, Acta Pharmac. Sinica, **12**, 267 (1965), РЖХим., **1966**, 17 Ж 524.
184. N. Suciu, Rev. Roumaine chim., **11**, 745 (1966), РЖХим., **1967**, 9 Ж 600.
185. B. Hsu, I. S. Kao, J. S. Tsai, C. H. Chou, M. C. Liu, M. L. Shen, T. I. Wen, I. F. Jen, P. C. Pan, C. W. Li, Scientia Sinica, **13**, 789 (1964).
186. В. И. Трушейкина, Вопр. онкол., **2**, № 2, 222 (1956).
187. В. И. Трушейкина, Там же, **7**, № 7, 17 (1961).
188. J. Leiter, B. J. Abbott, S. A. Scheパート, Cancer Res., **25**, 269 (1965).
189. H. E. Smith, S. L. Cook, J. Med. Chem., **7**, 680 (1964).
190. Y. E. Jen, T. Ch. Wu, J. Chen, Y. Kao, B. Hsu, Scientia Sinica, **11**, 1085 (1962).
191. Y. F. Jen, Ch. Sh. Yang, Acad. Sinica, **1963**, 257; С. А., **63**, 16456b (1965).
192. И. Сельмичиу, И. Костов, К. Куйбаш, И. Амбруш, ЖОХ, **32**, 2464 (1962).
193. L. Dall'Asta, P. Ferrario, Helv. chim. acta, **45**, 1065 (1962).

194. Y. F. Jen, Y. S. Kao, *Acta chim. Sinica*, **30**, 369 (1964).
195. Ю. Дегутис, И. Страукас, *ЖХХ*, **32**, 1255 (1962).
196. Ю. Дегутис, И. Страукас, *Там же*, **33**, 3810 (1963).
197. F. Bergel, G. E. Lewis, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1816.
198. J. Degraw, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **27**, 1395 (1962).
199. R. K. Barclay, M. A. Phillips, G. C. Regini, K. Sugita, *Cancer Res.*, **24**, 1324 (1964).
200. L. Goodman, R. Spencer, G. Carini, *J. Med. chem.*, **8**, 251 (1965).
201. F. Lompert, W. L. Nyhan, *J. Natl. Cancer Inst.*, **36**, 63 (1966).
202. R. K. Barclay, T. Yoshida, M. A. Phillips, O. Terebus-Kekish, M. Barclay, *Cancer Res.*, **27**, 1507 (1967).
203. R. A. Kyle, P. P. Carbone, J. J. Lynch, A. H. Owens, Jr., G. Costa, R. T. Silver, J. Cuttner, J. B. Harley, L. L. Leone, B. J. Chidler, J. F. Holland, *Там же*, **27**, 510 (1967).
204. A. P. Martinez, W. A. Skinner, W. W. Lee, L. Goodman, B. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6050 (1960).
205. A. B. Mauger, W. C. Ross, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 847 (1962).
206. В. Г. Песин, С. А. Дьяченко, *Хим. гетер. соед.*, **1966**, 382.
207. W. Ozegowski, D. Krebs, M. Wunderwald, *J. Prakt. Chem.*, **20**, 166, 178 (1963).
208. S. C. J. Fu, H. Terzian, C. L. Maddoch, V. M. Binns, *J. Med. chem.*, **9**, 214 (1966).
209. W. S. J. Ross, G. P. Warwick, J. J. Roberts, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3110.
210. Л. В. Алексеева, З. В. Пушкирева, *ЖХХ*, **31**, 2567 (1961).
211. S. C. J. Fu, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 33, (1962).
212. S. C. J. Fu, H. Terzian, S. Graven, *J. Med. chem.*, **7**, 759 (1964).
213. S. N. Budeanu, J. D. Druta, *An. stiint. Univ. Lasi, sec. I.*, **10**, 45 (1964); *РЖХим.*, **1966**, 14Ж569.
214. Д. Ф. Шукелепе, Ю. А. Дегутис, К. И. Карпавичюс, Противораковая борьба в Советской Литве, **28**, Вильнюс, 1969.
215. К. И. Карпавичюс, Н. Е. Голубева, О. В. Кильдишева, И. Л. Куняниц, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1961**, 1299.
216. И. Л. Куняниц, Н. Е. Голубева, О. В. Кильдишева, *ДАН*, **132** (1960).
217. К. И. Карпавичюс, А. И. Юдицкене, В. В. Куторга, Я. К. Диджя-петрепе, Противораковая борьба в Советской Литве, **39**, Вильнюс, 1969, Мин. здр. ЛССР, н.-и. ин-т онкологии.
218. М. И. Дагене, Л. П. Растейкене, О. В. Кильдишева, И. Л. Куняниц, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1965**, 917.
219. А. Пуренас, И. Дегутис, Труды Каунасского Политехн. ин-та, **6**, 185 (1957).
220. И. Дегутис, А. Иоделите, Д. Шукелепе, Научн. труды вузов ЛитССР, Химия и хим. технол., **2**, 39 (1962).
221. З. П. Софьина, Труды ин-та эксп. и клин. онкол. АМН СССР, **2**, 112 (1960).
222. С. С. Кеблас, И.-и. ин-т онкологии ЛитССР, Материалы 8-ой науч. сес., Вильнюс, 1965, стр. 84.
223. Ц. Ц. Пань, Вопр. онкол., **6**, № 10, 59 (1960).
224. И. А. Вайткявичюс, см. 222, стр. 133.
225. А. И. Теличенас, С. С. Кеблас, А. Малаховскис, Е. В. Моцесви-чюте-Эрцигене, Л. А. Грициюте, В. В. Куторга, С. О. Зиманайте, П. В. Брайвис, М. М. Шимкулас, Труды 8-го междунар. противорак. конгресса, **6**, 86 (1963).
226. З. П. Софьина, Канд. Диссерт. ин-т эксп. клинич. онкологии АМ СССР, **M.**, 1964.
227. А. Б. Сыркин, Л. А. Зайцева, Фарм. и токсикол., **31**, 92 (1968).
228. Н. И. Кузьменко, Физиологич. актив. вещества, Репл. межвед. сб., Киев, 1966, 78.
229. A. P. Martinez, W. W. Lee, L. Goodman, *J. Med. chem.*, **7**, 224 (1964).
230. Н. Б. Казьмина, Л. П. Паршина, О. В. Кильдишева, И. Л. Куняниц, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1967**, 911.
231. Н. Б. Казьмина, Кандид. Диссерт. ИНЭОС АН СССР, **M.**, 1966.
232. V. Sun, Sh. Cho, Ch. Czshao, C. Jan, S. S. Czia, *Acta Pharmac. Sinica*, **13**, 126 (1966).
233. Н. Б. Казьмина, О. В. Кильдишева, И. Л. Куняниц, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **1964**, 117.
234. Е. И. Хомченовский, Н. Б. Казьмина, Э. А. Аleshinskaya, И. И. Зарецкин, Вопросы противорак. борьбы, Н.-и. ин-та онкологии Лит. ССР, Вильнюс, 1964, стр. 173.
235. M. Szekerke, M. T. Kajtár, V. Bückner, *Acta chim. Hungar.*, **47**, 231 (1966).
236. M. Szekerke, J. Szaszat, V. Bückner, *Там же*, **46**, 379 (1965).