

Синтез и биологическая активность амидов и пептидов 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-, L- и D-фенилаланина

В.П.Краснов, Е.А.Жданова, Л.И.Смирнова

Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук

620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 20, факс (343–2)44–5954

Онкологический научный центр Российской академии медицинских наук

115478 Москва, Каширское шоссе, 24, факс (095)230–3450

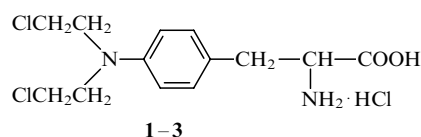
Обзор посвящен синтезу и биологической активности амидов и пептидов, содержащих стереоизомеры 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина. Рассмотрены подходы к выбору строения указанных соединений, обеспечивающие повышение избирательности их противоопухолевого действия
Библиография — 131 ссылка.

Оглавление

I. Введение	1121
II. N-Ацильные производные 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина, их эфиры, амиды и соли	1122
III. Ди- и трипептиды стереоизомеров 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина	1123
IV. Пептиды 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина с небелковыми аминокислотами	1126
V. Полипептиды, содержащие 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланин	1128
VI. Аналоги природных белков, содержащие 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланин	1129

I. Введение

Широко применяемые в настоящее время противоопухолевые препараты сарколизин (Sarc) — 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-фенилаланин гидрохлорид (1) — и мелфалан (Mel) — 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин гидрохлорид (2) — были синтезированы и изучены независимо и одновременно двумя группами исследователей в СССР и Англии.



В Советском Союзе, в продолжение идеи Л.Ф.Ларионова об использовании незаменимых метаболитов, в част-

ности аминокислот, в качестве носителей алкилирующей группировки был создан препарат сарколизин,¹ а его энантиомеры на основе L- и D-фенилаланинов — в Англии под руководством Ф.Бергеля^{2,3} (D-энантиомер (3) — мелфалан (Med)).

Опираясь на экспериментальные данные авторы^{2,4} установили, что L-форма (2) более активна, чем D-форма (3). Вероятно, это связано с различием в транспорте стереоизомеров, их биохимической трансформации в организме (мелфалан значительно быстрее дезаминируется D-аминоксидазой, чем мелфалан) и природой опухолей.⁵

Установлено, что перенос мелфалана в опухолевую клетку происходит с помощью двух систем-переносчиков: системой L, посредством которой осуществляется транспорт лейцина, фенилаланина, триптофана, валина, и системой, сходной с ASC, осуществляющей транспорт аланина, серина и цистеина.^{6–8} Фармакокинетика ¹⁴C-меченых сарколизина и мелфалана рассмотрена в обзоре⁹, а также в работе¹⁰. Мелфалан в клинике используется для лечения тех же опухолей, что и сарколизин.¹¹

Высокая активность сарколизина и мелфалана и успешное использование их в клинике стимулировали развитие нового направления в химиотерапии рака — синтез и изучение производных этих соединений, а также синтез цитотоксических производных других аминокислот. Известно, что аминокислоты и пептиды проходят через мембраны опухолевых клеток в 4–5 раз легче, чем через нормальные клетки,¹² поэтому может происходить кумуляция этих веществ в раковой клетке. Исходя из этого, аминокислоты и пептиды часто использовали в качестве «переносчиков» алкилирующих агентов.

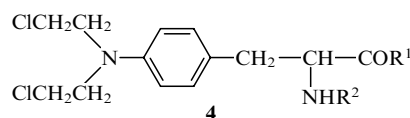
В.П.Краснов. Доктор химических наук, заведующий лабораторией химии аминокислот ИОС УрО РАН. Телефон (343–2)49–3057. Область научных интересов: синтез биологически активных соединений на основе природных аминокислот.

Е.А.Жданова. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Область научных интересов: синтез пептидов, содержащих природные аминокислоты и исследование их биологической активности.

Л.И.Смирнова. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник ОНЦ РАМН. Телефон (095)111–8295. Область научных интересов: синтез и исследования противоопухолевых соединений из класса цитотоксических пептидов.

II. N-Ацильные производные 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина, их эфиры, амиды и соли

Некоторые сведения о химии алкилирующих препаратов, в том числе химии пептидов сарколизина, обобщены в ранних работах ^{13,14} и обзоре ¹². Поскольку сарколизин обладает побочным токсическим действием в отношении кроветворения, были предприняты попытки повысить избирательность его транспорта в опухолевые клетки путем получения разнообразных N-ацильных производных: эфиров, амидов и гидразидов. Большой ряд производных **4**, синтезированных после создания сарколизина, описан в обзоре ⁵.



$R^1 = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_3\text{H}_7-i, \text{NH}_2,$

$\text{NHC}_2\text{H}_5, \text{NHC}_6\text{H}_{11}\text{-cyclo}, \text{NHNH}_2$ и т.д.;

$R^2 = \text{H}, \text{CHO}, \text{CH}_3\text{CO}, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO},$

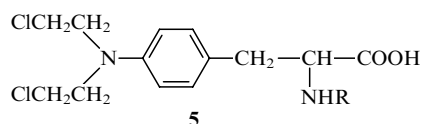
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO},$

$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CO}, \text{ClCH}_2\text{CO}, \text{ICH}_2\text{CO},$

$p\text{-(ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO},$ никотиноил,

тетрациклинметилен, окситетрациклинметилен и т.д.

Позднее была получена серия соединений с другими алифатическими и ароматическими ацильными группами, а также уретановые и сульфамидные аналоги сарколизина **5**.¹⁵

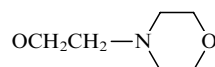
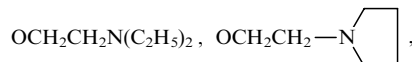
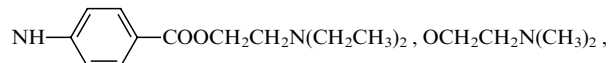
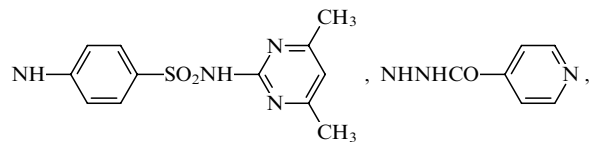
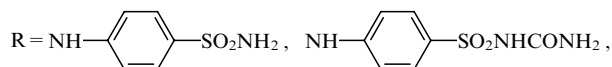
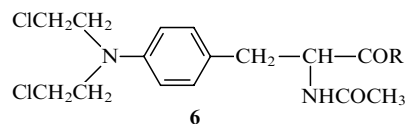


$R = \text{CH}_3\text{CO}, \text{C}_5\text{H}_{11}\text{CO}, \text{C}_8\text{H}_{17}\text{CO}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CO}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO},$

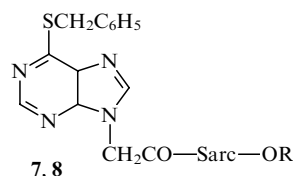
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}, \text{sec-C}_4\text{H}_9\text{OCO}, \text{C}_6\text{H}_5\text{OCO}, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

Для биологических испытаний использовали соединения в виде солей с этаноламином. Все соединения характеризуются меньшей токсичностью по сравнению с сарколизин. Наиболее высокой противоопухолевой активностью обладает N-ацетилсарколизин (**5**, $R = \text{CH}_3\text{CO}$). Отсутствует четкая корреляция между физико-химическими и биологическими свойствами соединений. По-видимому, большое значение имеет способность к метаболическим превращениям. Возможно, противоопухолевая активность выражена тем сильнее, чем легче препарат подвергается деацилированию *in vivo*.

С целью изучения противоопухолевых свойств было синтезировано значительное число амидов сарколизина, например, производные N-ацетилсарколизина **6**, содержащие остатки стрептоцида, уросульфана, сульфадимезина, тубазида, новокаина, а также диалкиламиноалкиловые эфиры N-ацетилсарколизина.¹⁶

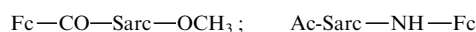


В качестве переносчика сарколизина в опухолевые клетки использован остаток 6-бензилтио-9H-пурин-9-илуксусной кислоты. Производное **7** получено алкилированием 6-бензилтиопурина этиловым эфиром N-(бромацетил)сарколизина. Щелочное омыление производного **7** приводит к соединению **8**.¹⁷



$R = \text{C}_2\text{H}_5$ (**7**), H (**8**)

С целью уменьшения гематотоксического действия сарколизина за счет введения фрагмента ферроцена синтезированы метиловый эфир N^α-(ферроценоил)сарколизина (**9**) и ферроцениламид N-ацетилсарколизина (**10**).¹⁸

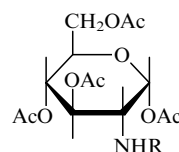


9

10

Fc — ферроцен

Сочетание биологически активного носителя цитотоксической группы и принципа латентного действия использовано при получении производных N-ацетилсарколизина и его пептида с 2-амино-2-дезоксид-1,3,4,6-тетраацетил-D-глюкопиранозой **11**, **12**.¹⁹

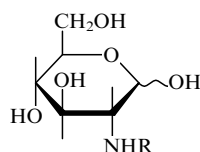


11, 12

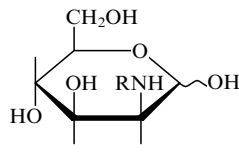
$R = \text{Ac-Sarc}$ (**11**), Ac-Sarc-DL-Val (**12**)

Соединения **11**, **12** хорошо растворимы в воде, обладают меньшей токсичностью и несколько более высокой противоопухолевой активностью по сравнению с сарколизин. Синтезирован ряд производных 2-амино-2-дезоксид-D-глюкопиранозы **13–16** и 2-амино-2-дезоксид-D-маннозы **17**, у

которых аминогруппа ацилирована *N*-ацетилсарколизином или содержащим его пептидом.²⁰ Соединения **13–17** обладают слабым противоопухолевым действием.



13–16



17

R = Ac-Sarc (**13**),

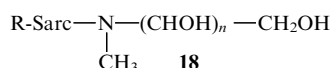
Ac-Sarc – Val (**14**),

Ac-Sarc – Leu (**15**),

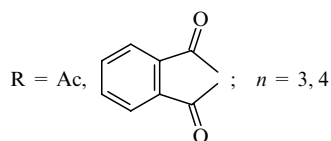
Ac-Sarc – Gly – Gly (**16**)

R = Ac-Sarc (**17**)

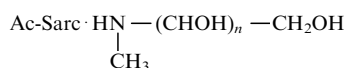
Сарколизиновые производные 1-метиламино-1-дезоксиполиатомных спиртов (1-метиламино-1-дезоксид-глюцита, -D-галактита, -D-маннита, -L-арабинита) **18** получены ангидридным методом или методом смешанных ангидридов.^{20, 21} Установлена взаимосвязь между структурой соединений и их биологической активностью. Наибольшую активность показали производные D-галактита и D-маннита. По спектру противоопухолевого действия соединения **18** близки к сарколизину. В отличие от сарколизина все вещества проявляли минимальную эффективность при лейкозе и наибольшую на плазмцитоме МОРС-406.



18



Для того чтобы данные соединения растворялись в воде, были получены соли *N*-ацетилсарколизина с аминокислотными перечисленных выше многоатомных спиртов **19**.²²

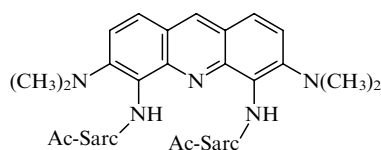


19

$n = 3, 4$

Ацетильные производные показали низкую токсичность и проявили наибольшую противоопухолевую активность в отношении плазмцитомы МОРС-406.

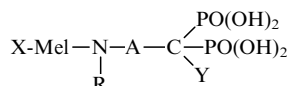
Разнообразная биологическая активность дизамещенных 3,6-акридинов послужила основанием для синтеза соединения **20**.²³



20

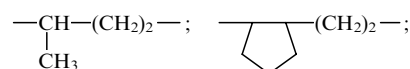
В связи с тропностью производных 1,1-дифосфоновой кислоты к костной ткани синтезирован ряд амидов мелфалана (**21**), содержащих два остатка фосфоновой кислоты,

которые обладают противоопухолевой активностью в отношении некоторых опухолей.²⁴



21

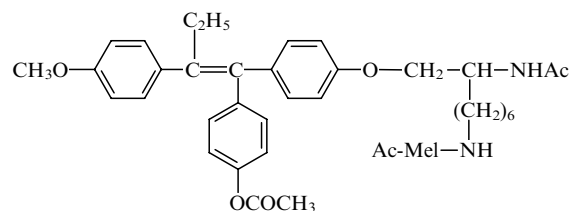
A = $-(CH_2)_n-$, $n = 2 \div 5$; $-(CH_2)_2-$, $m = 1, 2$;



R = CH₃, H; X = HCO, (CH₃)₃COCO, H; Y = OH, H

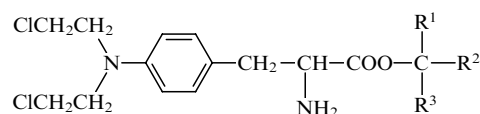
Указанные кислоты, а также их тетраэтиловые эфиры и натриевые соли могут быть использованы при лечении плотных опухолей, таких как множественная миелома, остеосаркома, карцинома молочной железы, яичников, а также при лейкомии и лимфомах. Вещества характеризуются высоким терапевтическим индексом, низкой токсичностью, хорошей растворимостью в воде, что дает возможность использовать их для парентерального и орального введения.

Ацетилмелфалан использовался в числе других цитостатиков для синтеза противоопухолевых соединений (например, **22**), обладающих сродством к рецепторам стероидных гормонов.²⁵



22

Низшие эфиры **23** мало отличаются от сарколизина по противоопухолевой активности и токсичности.⁵ *трет*-Бутиловые эфиры сарколизина (**23**, R¹ = R² = R³ = CH₃) использовались в качестве терапевтического средства для предотвращения возникновения метастазов в головном мозге.²⁶



23

R¹–R³ = H, Cl, Br, F, I, Alk(C₁–C₃)

Один из радикалов R¹–R³ может быть галогеналкилом.

III. Ди- и трипептиды стереоизомеров 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина

Весьма плодотворным в повышении избирательности противоопухолевого действия 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина стало направление, связанное с получением его пептидов.[†] Благодаря доступности сарколизина было проведено большое количество исследований по синтезу пептидов на его основе как с оптически активными, так и с

[†] За исключением особо указанных случаев и кроме соединений **1** и **3**, все аминокислоты относятся к L-ряду.

рацемическими аминокислотами (при этом получали смеси стереоизомеров). В ранних работах содержание стереоизомеров в смесях не определялось, хотя и были получены интересные результаты при исследовании их биологической активности. Разработка методов синтеза пептидов, включающих сарколизин, была объективно оправдана, поскольку при получении потенциальных биологически активных соединений нередко вначале выделяли смесь стереоизомеров, а затем, в случае выявления высокой физиологической активности, разделяли смесь на индивидуальные стереоизомеры. Разработанные для рацемических смесей методы создания пептидной связи, избирательного удаления защитных групп и т.д. не потеряли значения до настоящего времени.

Синтезировано и изучено большое количество пептидов сарколизина, в которых он является N- или C-концевой аминокислотой или находится в середине цепи.⁵ В обзоре⁵ описаны также пептиды с мелфаланом.

Большой цикл работ по синтезу дипептидов, получению отдельных диастереомеров, анализу их диастереомерной чистоты и изучению взаимосвязи между биологической активностью соединений и их строением выполнен под руководством Е.Н.Шкодинской. Особое место среди пептидов сарколизина занимают дипептиды с N-ацетилсарколизинном на N-конце. Оказалось, что именно дипептиды N-ацетилсарколизина обладают большой противоопухолевой активностью и в то же время действуют более избирательно, чем сарколизин или его дипептиды со свободной, формилированной или бензоилированной аминогруппой. Первый синтезированный и изученный пептид — этиловый эфир N-ацетилсарколизил-DL-валина (асалин, **24**),²⁷ нашедший применение в практической онкологии, был получен дициклогексилкарбодимидным (ДЦГК) методом.

Ac-Sarc — DL-Val-OC₂H₅ (**24**),
Ac-Sarc — Phe-OC₂H₅ (**25**),
Ac-Sarc — DL-Met-OC₂H₅ (**26**),
Ac-Sarc — Met-OC₂H₅ (**27**),
Ac-Sarc — DL-Trp-OC₂H₅ (**28**),
Ac-Sarc — DL-Ser-OC₂H₅ (**29**),
Ac-Sarc — DL-Asp(OC₂H₅)₂ (**30**),
Ac-Sarc — Asp(OC₂H₅)₂ (**31**),
Ac-Sarc — DL-Asp(OCH₂C₆H₅)₂ (**32**),
Ac-Sarc — DL-Asp(OH)₂ (**33**)

Аналогично были синтезированы этиловые эфиры дипептидов N-ацетилсарколизина как с рацемическими (метионином, цистеином, фенилаланином, аланином),²⁷ так и с оптически активными аминокислотами (L-фенилаланином (асафан, **25**), L-метионином (асамет, **27**)). Описан²⁸ синтез ряда пептидов N-ацетилсарколизина методом смешанных ангидридов с использованием хлорангидрида изовалериановой кислоты. Этим методом получены дипептиды **24–33** с DL-валином, L-фенилаланином, DL- и L-метионином, DL-серином, L- и DL-аспарагиновой кислотой. Впоследствии асалин, асафан, асамет, асалеи (этиловый эфир N-ацетилсарколизил-L-лейцина), астирон (этиловый эфир N-ацетилсарколизил-L-тирозина) стали предметом более глубокого изучения с целью внедрения лучшего из них в онкологическую практику.

Проведено сравнительное изучение токсичности асалина, асалеи и астирона при различных путях введения.²⁹ Они оказались близки между собой по токсическому воздействию на организм. Асалин и асалеи оказывают менее выраженное угнетающее действие на кроветворную систему по сравнению с сарколизинном.³⁰ Всесторонне изучен механизм противоопухолевого действия асалина и асалеи,^{31,32} их влияние на иммунную систему.^{33,34} Исследовано действие асалина на кроветворение,^{35–38} молекулярный механизм противоопухолевого действия,^{39–41} воздействия на функцио-

нальное состояние мембран митохондрий *in vivo*,⁴² мутагенное действие.⁴³ Для исследований фармакокинетики разработан метод синтеза ¹⁴C-меченого асалеи, содержащего метку либо в сарколизинном, либо в лейциновом остатке.⁴⁴

Препарат асалин прошел клинические испытания и был рекомендован для лечения миеломной болезни, лимфо- и ретикулосаркомы, саркомы яичка. Наибольшее практическое применение асалин может иметь в качестве лекарства при лечении опухолей у больных с явлениями умеренного угнетения гемопоэза после лучевой терапии и применения алкилирующих агентов.¹¹

С целью получения водорастворимых дипептидов N-ацетилсарколизина предложен метод деблокирования карбоксильной группы путем щелочного омыления в мягких условиях их метиловых и этиловых эфиров.⁴⁵ Бис-(2-хлорэтил)аминогруппа в этих условиях не затрагивается. Данным методом синтезированы дипептиды с DL-валином, DL-триптофаном, L-фенилаланином, L-метионином и L-лейцином.

Метод смешанных ангидридов с использованием метилового эфира хлоругольной кислоты был применен для получения модифицированных сарколизинном карнозина, гомокарнозина и ансерина (**34–38**).⁴⁶

Ac-Sarc — β-Ala-OH (**34**),
Ac-Sarc — γ-Abu-OH (**35**),
Ac-Sarc — β-Ala — His-OH (**36**),
Ac-Sarc — β-Ala — N^m-Me-His-OH (**37**),
Ac-Sarc — γ-Abu — His-OH (**38**)

Описан твердофазный синтез пептидов **39–41**, аналогов соединения **36**, с использованием N,N'-карбонилдидимидзола в качестве конденсирующего средства.⁴⁷

HCO-Sarc — β-Ala — His-OCH₃ (**39**),
HCO-Sarc — β-Ala — His-OCH₂C₆H₅ (**40**),
HCO-Sarc — β-Ala — His-OH (**41**)

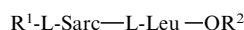
Как отмечалось выше, дипептиды N-ацетилсарколизина с оптически активными аминокислотами представляют собой смесь двух диастереомеров, различающихся по своей биологической активности. Для каждого из дипептидов максимальная противоопухолевая активность связана с определенным сочетанием оптически активных аминокислот. Так, для асалеи наиболее активен L,L-изомер, для асалина — L,D- и D,D-формы.¹³ Получение оптически активных дипептидов N-ацетил-4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина было затруднено малой доступностью соединений **2**, **3** и заметной рацемизацией их ацетильных производных в ходе пептидного синтеза. Оптически активные дипептиды оказалось проще получить путем взаимодействия N-ацетилсарколизина (рацемической формы) с эфирами L- и D-аминокислот с последующей фракционированной кристаллизацией оптически изомеров.¹³

Так, например, описаны⁴⁸ методы выделения и свойства энантиомеров и диастереомерных смесей противоопухолевого препарата асалина (**24**). Диастереомерные рацематы разделили хроматографически на рацемат I (соединения **42**, **43**) и рацемат II (соединения **44**, **45**).

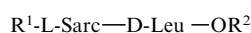
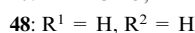
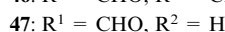
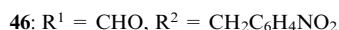
Ac-L-Sarc — L-Val-OC₂H₅ (**42**),
Ac-D-Sarc — D-Val-OC₂H₅ (**43**),
Ac-D-Sarc — L-Val-OC₂H₅ (**44**),
Ac-L-Sarc — D-Val-OC₂H₅ (**45**)

Оптически активные дипептиды **42–45** были выделены путем хроматографического разделения диастереомерных пептидов, синтезированных взаимодействием N-ацетилсарколизина и этиловых эфиров L- и D-валина. Фармакопейный асалин состоит в основном из рацемата II с примесью 0.8% рацемата I. Из двух рацемических диастереомерных смесей наиболее активным в противоопухолевом отношении и наиболее токсичным оказался рацемат II.

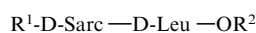
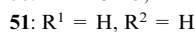
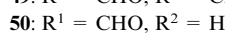
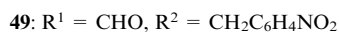
С целью изучения влияния стереоконфигурации аминокислот и защиты аминогруппы на противоопухолевые свойства диастереомеров синтезированы⁴⁹ (из энантиомеров аминокислот) диастереомеры сарколизиллейцина **46–57**. Данные пептиды содержат сарколизин со свободной или формилированной аминогруппой, С-конец защищен эфиром или свободен. В качестве исходных продуктов использовали энантиомеры *N*-формилсарколизина и *n*-нитробензильного эфира лейцина, которые конденсировали с помощью *N*-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина, предотвращающего рацемизацию.



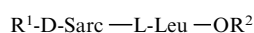
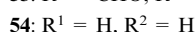
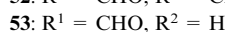
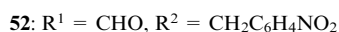
46–48



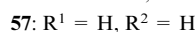
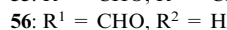
49–51



52–54



55–57

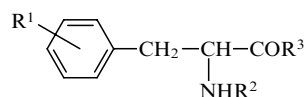


В зависимости от способа синтеза, выделения и очистки дипептидов *N*-ацетилсарколизина с оптически активными аминокислотами получают дипептиды с различным содержанием диастереомеров, что не всегда отражается на таких показателях как температура плавления и удельное вращение, но оказывает заметное влияние на биологическую активность. Был разработан метод количественного определения диастереомеров в дипептидах *N*-ацетилсарколизина,⁵⁰ заключающийся в хроматографическом разделении диастереомеров на пластинках «Silufol UV-254» или препаративно на пластинках с силикагелем с последующей экстракцией полос диастереомеров спиртом и спектрофотометрированием полученных растворов.

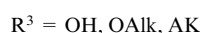
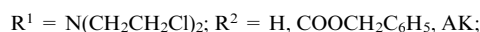
В результате исследования биологической активности дипептида мелфалана с L-глутаминовой кислотой Ac-Mel-Glu(ONa)₂ (**58**) установлено, что это соединение обладает радиопротекторными свойствами.⁵¹

При дальнейшем рассмотрении работ, посвященных синтезу пептидов, модифицированных стереоизомерами 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланина, особого внимания способам образования пептидной связи уделяться не будет, поскольку все они получены широко известными в пептидной химии методами с применением постоянно используемых в химии аминокислот защитных групп по схемам, которые авторы считали оптимальными. В большинстве случаев сарколизин или его энантиомеры присоединялись к пептидной цепи в последнюю очередь из-за наличия в молекуле лабильной азотсодержащей группировки.

Заслуживают внимания работы итальянских авторов во главе с Барбьери,^{52–54} которые синтезировали цитотоксические пептиды с предположительным двойным механизмом действия — алкилирования и метаболитного ингибирования. Были получены пептиды мелфалана и его мета- и орто-[бис-(2-хлорэтил)амино]аналогов с природными аминокислотами (глицином, глутаминовой кислотой, лизином, гистидином, аргинином, фенилаланином, метионином и др.) или их антагонистами (норвалином, норлейцином, этионином, метилметионином, метилфенилаланином, *n*-фторфенилаланином, β-2-тиенилаланином и др.) общей формулы **59** (AK — аминокислотный остаток).

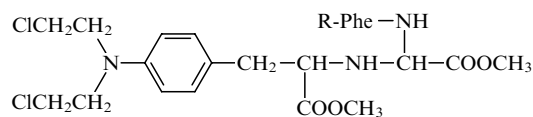


59



Химиотерапевтическая активность соединений **59**, также как и приведенных выше дипептидов, существенно зависит от их стереоконфигурации и может изменяться в широких пределах. В этих же работах на экспериментальных штаммах изучено действие некоторых цитотоксических дипептидов на процессы окислительного фосфорилирования и др. Получены данные, подтверждающие различное действие некоторых пептидов на ферментативные системы опухолей и на аналогичные системы нормальных тканей.

С целью избирательного ингибирования пируваткиназы опухолевых клеток синтезированы соединения **60** и **61**, в которых остаток мелфалана присоединен через аминогруппу к α-углеродному атому глицина в молекуле фенилаланилглицина.⁵⁵

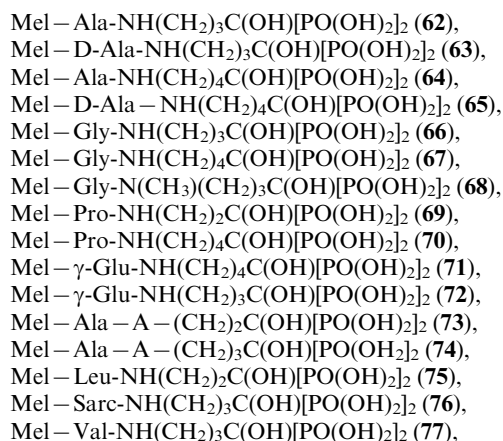


60, 61

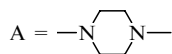


Противоопухолевая активность конъюгата **61** в эксперименте на животных оказалась выше, а острая токсичность ниже, чем соответствующие показатели мелфалана.

Получены⁵⁶ мелфалансодержащие пептиды, производные 1,1-дифосфоновой кислоты **62–81** — аналоги соответствующих амидов **21**, включающих два остатка фосфоновой кислоты.



Mel—Gly—Gly—NH(CH₂)₄C(OH)[PO(OH)₂]₂ (**78**),
 Mel—Ala—Gly—NH(CH₂)₃C(OH)[PO(OH)₂]₂ (**79**),
 Mel—Gly—Gly—Gly—NH(CH₂)₃C(OH)[PO(OH)₂]₂ (**80**),
 Mel—Ala—Ala—NH(CH₂)₄C(OH)[PO(OH)₂]₂ (**81**)

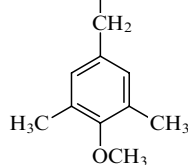
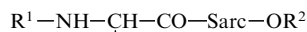


Установлено, что вещества **62–81** обладают противоопухолевыми и антиметастатическими свойствами, а также оказывают высокое ингибирующее действие на рост нуклеиновых кислот в опытах *in vitro* и значительную противоопухолевую активность *in vivo*. Считается, что эти соединения могут быть использованы при лечении плотных опухолей: множественной миеломы, остеосаркомы, метастазов костей и молочной железы, карцином яичников и семенника, а также различных видов лимфом и лейкозии.

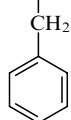
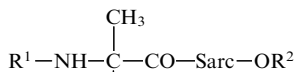
IV. Пептиды 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенил-аланина с небелковыми аминокислотами

Синтетические пептиды сарколизина с белковыми аминокислотами обладают высокой противоопухолевой активностью, однако она достигается при использовании их в максимально переносимых или токсических дозах. Недостаточное избирательное действие этих препаратов приводит к серьезному повреждению слизистых оболочек, нарушению кровотоков процессов и обмена веществ. Было выдвинуто предположение о том, что использование небелковых аминокислот и наличие аномальных пептидных связей позволит изменить физиологические свойства таких пептидов.

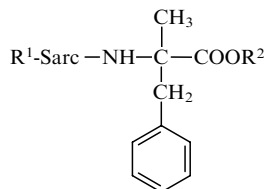
С этой целью были получены дипептиды сарколизина со структурными аналогами природных аминокислот: 3,5-диметил-4-метоксифенилаланином и α-метилфенилаланином **82–89**.⁵⁷ На стадии конденсации использовали дициклогексилкарбодиимид, удаление защитных групп осуществляли гидролизом.



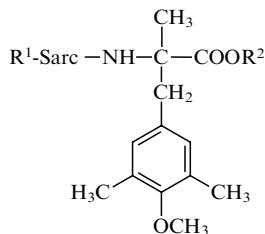
82, 83



84, 85



86, 87



88, 89

$R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**82, 84, 86, 88**);

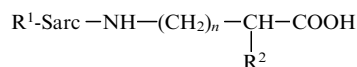
$R^1 = R^2 = \text{H}$ (**83, 85, 87, 89**)

Изучена противоопухолевая активность и токсичность соединений **82–89**. Как и в случае дипептидов с белковыми аминокислотами, противоопухолевая активность диастереомеров оказалась различной.

Проведена серия экспериментов по синтезу пептидов, содержащих DL-α- (**90, 93, 96, 99**), DL-β- (**91, 94, 97, 100**) и DL-γ- (**92, 95, 98, 101**) аминокислоты.^{58–60}

На примере этих соединений осуществлена попытка установить закономерности изменения токсичности и про-

тивоопухолевой активности в зависимости от положения остатка сарколизина в пептиде, строения второй аминокислоты, наличия формильной защиты у N-концевой аминокислоты.^{61–64}

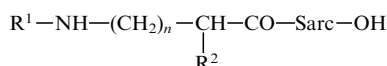


90–95

90: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 0$; **91**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 1$;

92: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$; **93**: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 0$;

94: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 1$; **95**: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$



96–101

96: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 0$; **97**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 1$;

98: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$; **99**: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 0$;

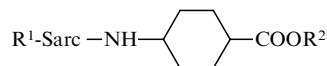
100: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $n = 1$; **101**: $R^1 = \text{HCO}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$

Найдено, что токсичность пептидов с N-концевым сарколизином не зависит от положения аминокислоты в C-концевой аминокислоте. Токсичность пептидов с C-концевым сарколизином снижается по мере удлинения метиленового мостика. В N-формилпептидах токсичность уменьшается уже при наличии одной дополнительной CH₂-группы. Наиболее сильным противоопухолевым действием обладают пептиды, содержащие α-аминомасляную кислоту. По спектру противоопухолевого действия соединения **90–101** мало различались.

В работе⁶⁵ изучено мутагенное и инактивирующее действие пептидов **90, 92–95, 96, 98–101** в виде их натриевых солей на системы бактериофагов в опытах *in vitro*. Более токсичными оказались соединения, содержащие сарколизин на C-конце, а менее токсичными — соединения с N-концевым сарколизином. Наличие формильной группы в пептиде не изменяло токсичности соединения в отношении бактериофага.

Исследование мутагенного действия соединений **90, 92–95, 96, 98–101** показало, что изменение структуры второй аминокислоты в молекуле пептида сарколизина незначительно меняет эффективность мутагенного действия. В данном ряду соединений не найдена корреляция между структурными изменениями второй аминокислоты, мутагенной и инактивирующей активностями пептида.

В продолжение работ по установлению возможных зависимостей между токсикологическими и противоопухолевыми характеристиками, с одной стороны, и особенностями строения пептидов сарколизина, с другой получен ряд соединений **102–113**, содержащих *cis*- и *trans*-4-аминоциклогексанкарбоновые кислоты (4-АЦГКК).⁶⁶



102–109

cis

102: $R^1 = \text{CHO}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

104: $R^1 = \text{H} \cdot \text{HCl}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

106: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$,
 $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

108: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$

trans

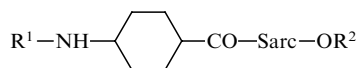
103: $R^1 = \text{CHO}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

105: $R^1 = \text{H} \cdot \text{HCl}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

107: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$,
 $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

109: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$

Производные 4-АЦГКК, содержащие N- и C-концевой остаток сарколизина как с формилированной, так и незащи-

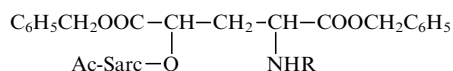


110–113

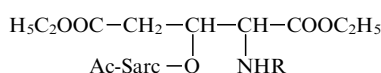
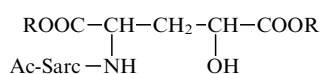
*cis*110: $R^1 = C_6H_5CH_2OCO$,
 $R^2 = C_6H_5CH_2$;111: $R^1 = H$, $R^2 = H$ *trans*112: $R^1 = C_6H_5CH_2OCO$,
 $R^2 = C_6H_5CH_2$;113: $R^1 = H$, $R^2 = H$

щенной аминогруппой являются менее токсичными по сравнению с исходным сарколизинном. Соединения со свободной карбоксильной группой в 4-АЦГКК менее токсичны по сравнению с соответствующими эфирами. Все соединения обладают высокой противоопухолевой активностью. Производные, содержащие amino- и карбоксильную группы в *trans*-положении, являются менее токсичными и обладают более выраженной противоопухолевой активностью по сравнению с аналогичными производными *cis*-4-АЦГКК.⁶⁷

Важное значение стереоконфигурации «носителя» алкилирующего соединения продемонстрировано на примере цитотоксических производных 3- и 4-гидрокси-DL-глутаминовых кислот. 3- и 4-Гидрокси-DL-глутаминовые кислоты способны ингибировать ряд ферментов обмена глутаминовой кислоты.⁶⁸ Модификация сарколизинном может сделать ингибирование необратимым. Варьированием способа присоединения остатка *N*-ацетилсарколизина к указанным соединениям путем создания сложноэфирной или пептидной связей с *трео*- или *эритро*-диастереомерами 3- и 4-гидрокси-глутаминовых кислот получены производные 114–122.^{69–71}



114–116

cis: $R = COOC_6H_5$ (114); $H \cdot HCl$ (115)*trans*: $R = H \cdot HCl$ (116)*threo*-117, *erythro*-118

119–122

threo: $R = CH_2C_6H_5$ (119), H (120)*erythro*: $R = CH_2C_6H_5$ (121); H (122)

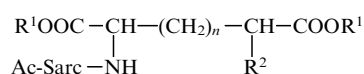
Стереизомеры сложных эфиров 114–118 и пептидов 120–122 проявили невысокую противоопухолевую активность и значительную токсичность, но различались как по величине противоопухолевой активности, так и по спектру действия.^{69,71} Это свидетельствует о том, что как и в случае пептидов сарколизина с белковыми аминокислотами, конфигурация небелковых аминокислот, входящих в состав цитотоксических эфиров и пептидов, оказывает значительное влияние на противоопухолевую активность.

Попытка изучить влияние стереоконфигурации отдельных аминокислот, входящих в состав пептида, на его противоопухолевую активность, предпринята в работе⁷². Синтезированы стереоизомеры трипептидов 123–126.

Lys–Med–Glu (123), Lys–Mel–Glu (124),
Lys–Sarc–*threo*-4-OH-Glu (125),
Lys–Sarc–*erythro*-4-OH-Glu (126)

Соединения 123–126 представляют собой модифицированные фрагменты *S*-пептида рибонуклеазы. Кроме того, трипептид 124 включает в себя как бы два дипептида: Lys–Mel и Mel–Glu, которые проявили высокую противоопухолевую активность на различных штаммах опухолей. Однако результаты испытаний соединений 123–126 на животных выявили их низкую противоопухолевую активность, что не дало возможности сделать вывод о влиянии на нее конфигурации аминокислот.

С целью увеличения протектолитической устойчивости и биологической активности дипептидов сарколизина синтезированы пептиды на основе гомоглутаминовой, диаминоадипиновой кислот и диастереоизомеров диаминоглутаровой кислоты 127–133.⁷³

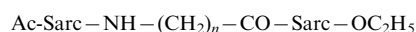


127–133

127: $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$, $n = 2$ 128: $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = Ac-Sarc-NH$, $n = 2$ 129: $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = Ac-Sarc-NH$, *meso*-, $n = 1$ 130: $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = Ac-Sarc-NH$, *threo*-, $n = 1$ 131: $R^1 = Na$, $R^2 = H$, $n = 2$ 132: $R^1 = Na$, $R^2 = Ac-Sarc-NH$, $n = 2$ 133: $R^1 = Na$, $R^2 = Ac-Sarc-NH$, *meso*-, $n = 1$

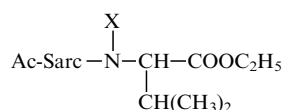
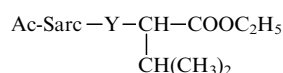
Введение в молекулу соединений 128–130, 132, 133 второго остатка сарколизина, несмотря на увеличение способности к алкилированию в опытах *in vitro*, не привело к росту противоопухолевой активности. Вероятно, это объясняется затрудненностью транспорта дисарколизинного соединения через мембраны опухолевой клетки.

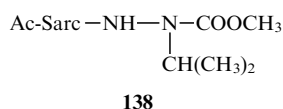
Синтезированы и изучены трипептиды β-, γ- и ε-аминокислот 134, содержащие *N*- и *C*-концевые остатки *N*-ацетилсарколизина с различным числом CH_2 -групп между ними, а также их аналоги — алкилендиамиды *N*-ацетилсарколизина 135.⁷⁴

134, $n = 2, 3, 5$ 135, $n = 2, 3$

Соединения 134 оказались неактивными, а 135 проявили умеренную активность.

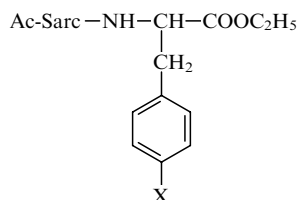
Осуществлена модификация противоопухолевых препаратов — асалина⁷⁵ и асафана.⁷⁶ В асалине 24 изменениям подвергалась пептидная связь. Водород в пептидной амидогруппе заменялся различными остатками (соединения 136), вместо амидной группы вводили сложноэфирную, гидразид-

136: $X = C_2H_5, OC_2H_5, OH, NH_2 \cdot HBr$ 137: $Y = O, NHHN, NHO$

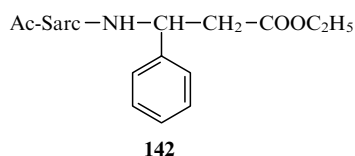
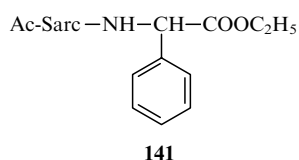
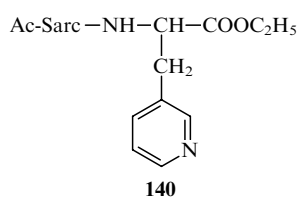


ную или амидооксигруппу (соединения **137**), DL-валин заменяли на 2-азавалин (соединение **138**).

В асафене модификации подвергали бензольное кольцо фенилаланина, а также меняли его положение в аминокислоте (вещества **139–142**).

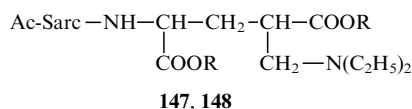
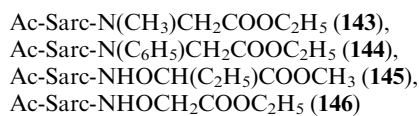


139: X = Cl, NO₂, *n*-C₃H₇, *i*-C₃H₇, *n*-C₇H₁₅O

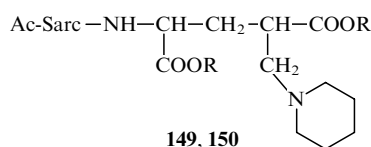


Полученные аналоги асалина и асафана **136–142** показали на ряде опухолей сходную, а в некоторых случаях пониженную антибластическую активность по сравнению с используемыми в качестве контрольных асалином и этиловым эфиром *N*-ацетилсарколизил-DL-фенилаланина.

Синтезированы дипептиды *N*-ацетилсарколизина с этиловыми эфирами *N*-метил- и *N*-фенилглицина (**143**, **144**) и аминокислот (**145**, **146**),¹⁶ а также с производными глутаминовой кислоты (**147–150**).⁷¹



R = CH₂C₆H₅ (**147**), H (**148**)

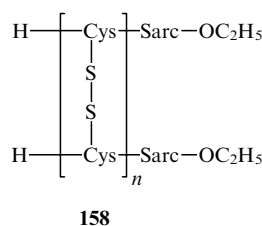
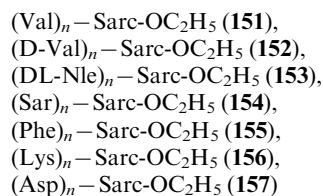


R = CH₂C₆H₅ (**149**), H (**150**)

Таким образом, к настоящему времени среди пептидов сарколизина с небелковыми аминокислотами не выявлено соединений, представляющих интерес для практической онкологии.

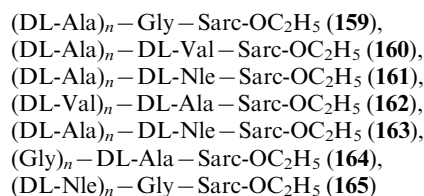
V. Полипептиды, содержащие 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланин

Одним из способов повышения избирательности действия цитостатиков является использование биополимеров, в первую очередь полипептидов, для транспорта их в опухолевую клетку. Полипептиды имеют целый ряд преимуществ: быстрое прохождение некоторых из них через мембрану раковых клеток (по сравнению с нормальными), широкие возможности варьирования их состава. Исследована противоопухолевая активность производных полипептидов в зависимости от природы и конфигурации аминокислоты, длины пептидной цепи. Поликонденсацией *N*-карбоксиянгидридов различных α-аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина получен ряд гомополипептидных производных сарколизина **151–154**,⁷⁷ **155**,^{77, 78} **156**, **157**.⁷⁹ В случае L-цистина синтезировано производное **158**, содержащее дисульфидные связи.⁸⁰



Токсичность соединений **151–158** зависит от длины пептидной цепи и от природы α-аминокислоты, образующей цепь. Удлинение цепи приводит к снижению токсичности. Наиболее активными в противоопухолевом отношении оказались полисаркозильные производные (**154**).

Включение дополнительной аминокислоты между полипептидной цепью и сарколизином изменяет активность вещества (соединения **159–165**).⁸¹



При включении дополнительной аминокислоты, полипептидильное производное которой активно, противоопухолевая активность исходных гомополипептидов сохраняется.

Синтезированы сополипептиды двух видов одинакового состава, где между остатком этилового эфира сарколизина и полипептидной цепью введена одна из двух аминокислот, входящих в состав сополипептида (**166–169**).⁸¹

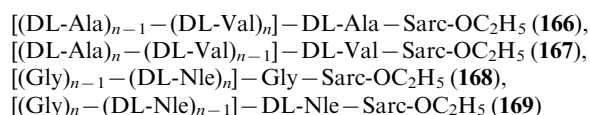


Таблица 1. Состав конъюгатов полиаминокислот с мелфаланом

Состав конъюгатов	Mel – poly(L-Lys)		Mel – poly(L-Glu)	
	185	186	187	188
Количество аминокислотных остатков, приходящихся на одну молекулу мелфалана	6.7	6.9	23.0	23.1
Количество молекул мелфалана, приходящихся на одну молекулу полиаминокислоты	83.0	2.3	20.2	4.7

Установлено, что противоопухолевая активность полипептида зависит от того, с какой аминокислотой непосредственно связан сарколизин.

Получен ряд сополипептидных производных сарколизина нерегулярного строения **170–177**⁷⁸ и **178–184**.⁷⁹

Poly(DL-Ala, DL-Val) – Sarc-OC₂H₅ (**170**),
 Poly(Sar, DL-Val) – Sarc-OC₂H₅ (**171**),
 Poly(Sar, DL-Nle) – Sarc-OC₂H₅ (**172**),
 Poly(Gly, DL-Nle) – Sarc-OC₂H₅ (**173**),
 Poly(Gly, DL-Leu) – Sarc-OC₂H₅ (**174**),
 Poly(DL-Leu, DL-Nle) – Sarc-OC₂H₅ (**175**),
 Poly(DL-Nle, Phe) – Sarc-OC₂H₅ (**176**),
 Poly(DL-Nle, DL-Val) – Sarc-OC₂H₅ (**177**),
 Poly(Lys, Gly) – Sarc-OC₂H₅ (**178**),
 Poly(Lys, DL-Ala) – Sarc-OC₂H₅ (**179**),
 Poly(Lys, DL-Val) – Sarc-OC₂H₅ (**180**),
 Poly(Lys, DL-Nle) – Sarc-OC₂H₅ (**181**),
 Poly(Lys, Phe) – Sarc-OC₂H₅ (**182**),
 Poly(Asp, DL-Ala) – Sarc-OC₂H₅ (**183**),
 Poly(Asp, DL-Nle) – Sarc-OC₂H₅ (**184**)

Из сополипептидных производных наиболее активны соединения, содержащие глицин или DL-аланин. Показано, что как гомополипептиды, так и сополипептиды оказывают выраженное антибластическое действие на опухолевые штаммы, однако по своей активности в основном уступают сарколизину. Ряд веществ по противоопухолевой активности в отношении некоторых экспериментальных штаммов опухолей превосходят сарколизин и при этом не оказывают общетоксического воздействия на организм, такого как сарколизин.^{82, 83}

Использование конъюгатов мелфалана с поли-L-аминокислотами, в частности с поли-L-лизинном (**185**, **186**) и поли-L-глутаминовой кислотой (**187**, **188**) в качестве переносчиков алкилирующего вещества в опухоли, описано в работе⁸⁴ (табл. 1). Поли-L-лизин или поли-L-глутаминовую кислоту конденсировали с мелфаланом или его производным ДЦГК-методом, после чего удаляли при необходимости защитные группы.

Конъюгаты **185–188** обнаружили в опытах *in vitro* алкилирующую активность 42–70% по сравнению с мелфаланом. При исследовании соединений **187**, **188** в опытах на животных было установлено, что вещества переносились в опухоли с помощью лимфатической системы; это может быть использовано для предотвращения возникновения метастазов в лимфатических узлах.

VI. Аналоги природных белков, содержащие 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]фенилаланин

В большинстве приведенных выше работ комбинация аминокислот в цитотоксических пептидах носила эмпирический характер и не соответствовала определенной последовательности аминокислот в природных пептидах. Ниже будут

представлены исследования по синтезу аналогов природных белков, содержащих сарколизин или его энантиомеры.

Так, в поисках соединений, обладающих большей избирательностью противоопухолевого действия, синтезированы короткие пептиды **189**,^{85, 86} **190–193**,⁸⁶ представляющие фрагменты биологически важных белков, таких как рибонуклеаза и гистоны, поскольку известно, что некоторые фракции гистонов обладают способностью ингибировать ДНК-зависимый синтез РНК в опытах *in vitro*.^{87–89} Сарколизин вводили в пептид вместо фенилаланина, аланина или как дополнительную аминокислоту.

Lys – Val – Sarc-OH (**189**),
 Lys – Arg – Nle – Sarc-OCH₃ (**190**),
 Lys – Sarc-OCH₃ (**191**),
 Ala – Lys – Sarc-OCH₃ (**192**),
 Ala – Ala – Lys – Sarc-OCH₃ (**193**)

Несмотря на наличие лабильной бис-(2-хлорэтил)аминогруппы пептиды, содержащие остаток сарколизина, могут быть получены методом твердофазного синтеза. Так, на частично хлорметилированном сополимере стирола и дивинилбензола получен модифицированный сарколизинном фрагмент глутатиона **194**.⁹⁰ В качестве конденсирующего средства использовали ДЦГК. Остаток сарколизина присоединяли на последней стадии.

HCO-Sarc – Cys – Gly-OH · NH(C₆H₁₁)₂ (**194**)

В механизме противоопухолевого действия сарколизина выявлены два основных компонента: ядерный, связанный с нарушением структуры и функций ДНК и ядерных белков, и мембранный, обусловленный повреждением внутренней мембраны митохондрий и мембран эндоплазматического ретикула. Именно второй компонент стал основой поиска веществ, необратимо взаимодействующих с различными рецепторами мембран. Особенно привлекательными для создания новых лекарственных препаратов с этой точки зрения стали пептидные гормоны, действующие в весьма низких концентрациях и проявляющие высокую биологическую активность и селективность действия. На основе фрагментов гипоталамических гормонов, таких как лютенизирующей (ЛГ), аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный и α-меланоцитостимулирующий (α-МСГ), синтезированы соединения, содержащие сарколизин или его энантиомеры. Исследования⁹¹ показали, что α-МСГ обладает свойством связываться с плазматическими мембранами определенных типов опухолевых клеток, особенно с мембранными рецепторами меланомы человека.

Ряд работ^{92–102} посвящен синтезу фрагментов α-МСГ (**195–232**), содержащих сарколизин или его энантиомеры (табл. 2), с целью получения веществ с высокой избирательностью противоопухолевого действия.

Стереизомеры тетрапептидов **195**, **196**, **198**, **199**, синтезированные исходя из сарколизина, разделяли методом колоночной хроматографии. На их основе получены защищенные пентапептиды **216–219**.⁹²

Соединения **220–227** синтезировали из соответствующих пептидов с N-концевым формилсарколизинном, затем их разделяли хроматографически на колонках с силикагелем и выделяли производные N-формилмелфалана и N-формилмелфалана. После удаления формильной группы эти соединения конденсировали с N-концевым фрагментом.

При изучении противоопухолевой активности установлено, что некоторые из соединений обладают антибластическим действием на ряде перевиваемых опухолей. Однако заметных преимуществ по сравнению с сарколизинном не выявлено.¹⁰¹ Более активны соединения с мелфаланом. Конъюгат α-МСГ с мелфаланом **232** проявил большее сродство к рецепторам, чем просто смесь этих соединений.¹⁰² Установлено, что замена метионина, аргинина или фенилаланина в исходной последовательности α-МСГ мелфаланом

Таблица 2. Алкилирующие аналоги α -меланоцитостимулирующего гормона

Соединение	Формула	Ссылки
α -МСГ	$ \begin{array}{ccccccccccccccc} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 & 10 & 11 & 12 & 13 \\ \text{Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH}_2 \end{array} $	
195	$ \begin{array}{c} \text{Ac-Sarc-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	92
196	$ \begin{array}{c} \text{Form}^a\text{-Sarc-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	92
197	$ \begin{array}{c} \text{Sarc-Sarc-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	92
198	$ \begin{array}{c} \text{Ac-Sarc-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{CHO} \end{array} $	92
199	$ \begin{array}{c} \text{Form}^a\text{-Sarc-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{CHO} \end{array} $	92
200	$ \begin{array}{c} \text{Sarc-Sarc-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{CHO} \end{array} $	92
201	Ac-Sarc-OCH ₃	93
202	Form ^a -Sarc-OCH ₃	93
203	Ac-Sarc-Lys-OCH ₃	93
204	Form ^a -Sarc-Lys-OCH ₃	93
205	$ \begin{array}{c} \text{Mel-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	94
206	$ \begin{array}{c} \text{Med-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	94
207	$ \begin{array}{c} \text{Mel-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{Z}^b \end{array} $	94
208	$ \begin{array}{c} \text{Med-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{Z}^b \end{array} $	94
209	Mel-Lys-OCH ₃	94
210	Med-Lys-OCH ₃	94
211	Mel-OCH ₃	95, 96
212	Med-OCH ₃	95, 96
213	Mel-NH ₂	96
214	Mel-NH ₂	96–100
215	Mel-NH ₂	96–100
216	$ \begin{array}{c} \text{Z-Mel-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	92
217	$ \begin{array}{c} \text{Z-Med-Arg-OCH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $	92
218	$ \begin{array}{c} \text{Z-Mel-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{CHO} \end{array} $	92
219	$ \begin{array}{c} \text{Z-Med-Lys-OCH}_3 \\ \\ \text{CHO} \end{array} $	92
220	H-Mel-OH	94, 101

Таблица 2. Алкилирующие аналоги α -меланоцитостимулирующего гормона

(Продолжение)

Соединение	Формула	Ссылки
α -МСГ	$\begin{array}{cccccccccccccccc} & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 & 10 & 11 & 12 & 13 \\ \text{Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH}_2 \end{array}$	
221	H—Med—OH	94, 101
222	H—Mel-Lys—OH	94, 101
223	H—Med-Lys—OH	94, 101
224	H—Mel—OH	94, 101
225	H—Med—OH	94, 101
226	H—Mel-Lys—OH	94, 101
227	H—Med-Lys—OH	94, 101
228	Nle—Mel—OCH ₃	96, 98–100
229	Nle—Med—OCH ₃	96
230	Mel—OCH ₃	96, 98–100
231	Mel—phe ^c —OCH ₃	96
232	$\begin{array}{c} \text{Ac—Lys—NH}_2 \\ \\ \text{Mel} \end{array}$	102

Примечание. Остатки аминокислот, идентичные таковым в исходном природном пептиде, обозначены сплошной линией. ^a Form = HCO.

^b Z = C₆H₅CH₂OCO. ^c Здесь и далее написание шифра аминокислоты со строчной буквы означает D-конфигурацию.

приводит к необратимому связыванию конъюгата с рецептором и пролонгированию действия, в случае замены глицина никакого ингибирования не обнаружено.⁹⁶

Найдено, что пептиды **214**, **215**, **228**, **230** проявляют меньшее мутагенное действие, чем мелфалан. Можно предположить, что при использовании этих соединений в качестве противоопухолевых средств вероятность возникновения вторичных опухолей будет ниже, чем при использовании мелфалана.⁹⁹ Пептиды **214**, **215**, **228**, **230** различаются между собой по токсичности к определенным видам клеток. Все они обладают меньшей цитотоксичностью по сравнению с мелфаланом.¹⁰¹

В последнее время предпринимаются попытки повысить избирательность действия сарколизина путем его присоединения к гормонам гипоталамуса, так называемым релизинг-факторам или релизинг-ингибирующим факторам (по другой номенклатуре — либеринам и статинам), которые соответственно стимулируют или угнетают освобождение гипоталамических гормонов. Регулируя деятельность гипоталамической системы и стероидогенез, гормоны гипоталамуса оказывают воздействие на гормоно-зависимые опухоли. Например, аналоги релизинг-фактора ЛГ и релизинг-фактора гонадотропина обладают противоопухолевым действием в отношении экспериментальных опухолей.¹⁰³ Один из аналогов релизинг-фактора гонадотропина успешно применяется в медицинской практике при лечении гормонозависимых опухолей.¹⁰⁴ Меланостатин проявляет ингибирующее действие в отношении меланомы.^{105–107} Гипоталамические гормоны представляют собой пептиды с относительно небольшим числом аминокислот, что делает их синтез сравнительно простым и доступным.

Это послужило стимулом для синтеза и исследования аналогов релизинг-ингибирующего фактора α -МСГ (меланостатина) — соединений **233**,¹⁰⁸ **234**,^{108–110} **235**,^{108, 109} **236–238**,¹⁰⁸ **239**,^{108, 110, 111} **240**.^{109, 111}

Pro—Leu—Gly-NH₂ (меланостатин),
Pro—Sarc—Gly-NH₂ (**233**),
Pro—Mel—Gly-NH₂ (**234**),
Pro—Med—Gly-NH₂ (**235**),
HCO-Sarc—Pro—Leu—Gly-NH₂ (**236**),
HCO-Mel—Pro—Leu—Gly-NH₂ (**237**),
HCO-Med—Pro—Leu—Gly-NH₂ (**238**),
Mel—Pro—Leu—Gly-NH₂ (**239**),
Med—Pro—Leu—Gly-NH₂ (**240**)

Выявлена более высокая противоопухолевая активность производных меланостатина, содержащих мелфалан, по сравнению с их мелфалановыми аналогами.¹⁰⁹ Обнаружено, что фрагмент меланостатина в соединении **237** защищает организм от токсического действия мелфалана.¹¹⁰

Гормоны гипоталамуса и их аналоги ингибируют выделение белковых гормонов гипофиза, а те, в свою очередь, ингибируют выделение стероидных гормонов надпочечников, уровни которых в гормонозависимых опухолях повышены. В связи с этим аналоги гормонов гипоталамуса могут быть использованы для создания агентов с высокой избирательностью противоопухолевого действия. Синтез производных релизинг-фактора ЛГ (люлиберина) привел к обнаружению веществ с агонистическими и антагонистическими свойствами. Эти соединения использовались как сильнодействующие контрацептивы. Люлиберин контролирует высвобождение ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые, в свою очередь, стимулируют синтез половых гормонов. На основе аналогов люлиберина с агонистическими и антагонистическими свойствами синтезирован ряд пептидов, содержащих мелфалан (**241–259**) (табл. 3).^{112–116}

Введение гидрофобных D-аминокислот в положения 1, 2, 3, 6 и частично в положения 5 и 10 в исходной последовательности люлиберина привело к созданию сильных антагонистов. А введение в молекулы гормонов фрагментов известных в онкологии противоопухолевых препаратов,

Таблица 3. Алкилирующие аналоги люлиберина

Соединение	Формула	Ссылки
Люлиберин	$ \begin{array}{cccccccccc} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 & 10 \\ \text{pGlu} - \text{His} - \text{Trp} - \text{Ser} - \text{Tyr} - \text{Gly} - \text{Leu} - \text{Arg} - \text{Pro} - \text{Gly} - \text{NH}_2 \end{array} $	
241	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{Med} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{H} & & & & & & & & & \end{array} $	113, 114
242	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{Med} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{Ac-Pro} - \text{Phe(pCl)}^a - \text{trp} & & & & & & & & & \end{array} $	113
243	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{Med} & & & & \text{ala-NH}_2^c \\ \text{Ac-Nal(2)}^b - \text{Phe(pCl)} - \text{trp} & & & & & & & & & \end{array} $	113
244	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{Med} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{Pal(3)}^d & & & & & & & & & \end{array} $	113, 114
245	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{H} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	112, 115
246	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{H} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{A}_2\text{pr}^d(\text{Med})_2 & & & & \end{array} $	112, 115
247	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{orn} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{H} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	112, 115
248	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{orn} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{H} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{A}_2\text{pr}(\text{Med})_2 & & & & \end{array} $	112, 115
249	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{trp} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	112
250	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{trp} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	112
251	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{trp} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{A}_2\text{pr}(\text{Med})_2 & & & & \end{array} $	112, 115
252	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{Pal(3)} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	112, 115
253	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{ala-NH}_2 \\ \text{Ac-Nal(2)} - \text{Phe(pCl)} - \text{Pal(3)} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{A}_2\text{pr}(\text{Med})_2 & & & & \end{array} $	112, 115
254	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NH}_2 \\ \text{IA}^e & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	116
255	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{orn} & & & & \text{NHC}_2\text{H}_5 \\ \text{IA} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	116
256	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NHC}_2\text{H}_5 \\ \text{Ac} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	116
257	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{orn} & & & & \text{NHC}_2\text{H}_5 \\ \text{Ac} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	116
258	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NHC}_2\text{H}_5 \\ \text{Ac} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Med} & & & & \end{array} $	116
259	$ \begin{array}{cccccccccc} & & & & & \text{lys} & & & & \text{NHC}_2\text{H}_5 \\ \text{Ac} & & & & & & & & & \\ & & & & & \text{Ac-Med} & & & & \end{array} $	116

^a Phe(pCl) — *n*-хлор-*D*-фенилаланин. ^b Nal(2) — 3-(2-нафтил)-*D*-аланин. ^c Pal(3) — 3-(3-пиридил)-*D*-аланин. ^d A₂pr — остаток диаминопропионовой кислоты [—NH—CH₂—CH(NH—)]CO—. ^e IA — остаток индол-3-уксусной кислоты.

таких как мелфалан или его *D*-энантиомер, может помочь решить проблему достижения более высокой избирательности противоопухолевого действия. Пептидная часть аналога люлиберина дает возможность повысить избирательность действия алкилирующего агента за счет повышенного сродства пептидного фрагмента к определенным рецепторам мембран клеток гормонозависимых опухолей. Установлено, что связывание является обратимым и никакого алкилирования рецепторов не происходит. При этом может нару-

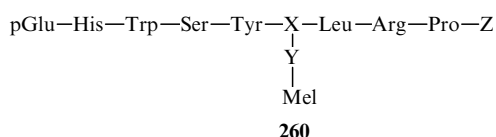
шаться цепочка биохимических реакций, протекающих в клетке.¹¹²

Пептиды синтезированы в основном твердофазным методом и только боковые цепи присоединены «классическим» методом. Очистку полученных соединений проводили с помощью ВЭЖХ. Медфалан был использован как весьма подходящий гидрофобный остаток *D*-аминокислоты, который может обеспечить повышенную биологическую активность аналогов люлиберина.¹¹³

Остаток медфалана либо непосредственно вводили в пептидную цепь в положение 6 вместо остатка глицина, либо присоединяли к ω -аминогруппе лизина и орнитина, расположенных в положении 6 фрагментов люлиберина. В ряде случаев для присоединения к лизину или орнитину двух молекул медфалана в качестве связующего звена использовали остаток диаминопропионовой кислоты. Повышение ферментативной устойчивости и получение активных соединений достигалось дополнительным включением в молекулы пептидов остатков D-аминокислот. Оценивая результат модификации исходной последовательности аминокислот в люлиберине (положения 3 и 6) в соединениях **254–259** можно убедиться, что существует тонкий баланс между агонистической и антагонистической активностью, обусловленный заместителями в этих положениях. Замена D-лизина на D-орнитин в соединениях **254, 255** привела к повышению сродства к рецепторам опухоли молочной железы. Среди аналогов люлиберина наивысшую агонистическую и антагонистическую активность проявили соответственно соединения **241, 244**, обнаружившие высокое сродство к мембранным рецепторам клеток ряда опухолей.

Соединения **245–253** ингибируют включение [³H]-тимидина в ДНК в культурах опухолей молочной железы и простаты, а также тормозят рост опухоли простаты (в эксперименте на животных). Пептиды **254–259** характеризуются широким спектром сродства к рецепторам гипофиза и клеточных мембран опухолей молочной железы и простаты.

Синтезирован ряд аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (соединения **260**),¹¹⁷ в которых мелфалан присоединен к молекуле-переносчику за счет дополнительных функциональных групп аминокислоты, находящейся в положении 6. Эти соединения могут быть использованы в ветеринарии для стерилизации животных и в медицине при химиотерапии гормонозависимых опухолей.

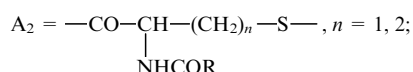
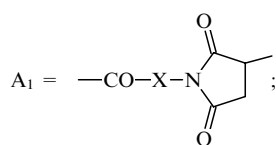
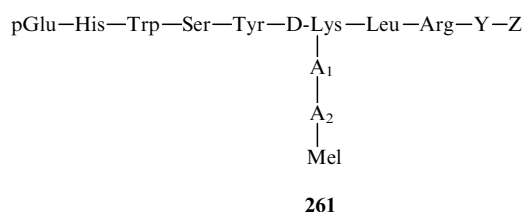
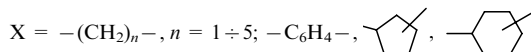


X = L- и D-Tyr, L- и D-Orn, L- и D-Glu, L- и D-Asp

 $Y =$ связующий элемент

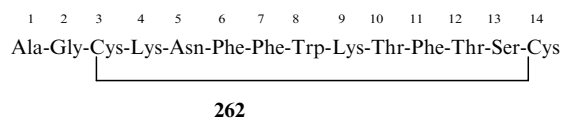
Z = GlyNH₂, NHC₂H₅, азаглицинамид

Для этих же целей получен другой ряд близких по структуре производных гонадотропин-рилизинг гормона


$$R = H, CH_3, C_2H_5;$$


Y = Pro, 4-HO-Pro; Z = Gly-NH₂, NHC₂H₅, азаглицинамид

Особый интерес для онкологии представляют аналоги гипоталамического гормона соматостатина. Концепция воздействия производных соматостатина на опухоли аналогична таковой для люлиберина. Тетрадекапептид — соматостатин (262) — является ингибитором высвобождения гормона роста и обладает широким спектром ингибирующих свойств.



Некоторые из его производных вошли в медицинскую практику.¹¹⁹ Конформационный анализ и исследования связи между структурой и функцией аналогов соматостатина показали, что последовательность, необходимая для проявления биологической активности, заключена во фрагменте β-поворота Phe-Trp-Lys-Thr, соответствующего остаткам 7–10 соматостатина.

Синтезирована группа родственных соматостатину соединений **263–273**.¹²⁰ Они отличаются друг от друга аминокислотными остатками в положениях 1, 3, 6 и 8 пептидной цепи (табл. 4).

Соматостатин замедляет рост опухолей у больных с эндокринными панкреатическими опухолями, такими как инсулинома, глюканома и другие. Однако гормон мало пригоден для терапии опухолей из-за его множественного действия и короткого времени антисекреторного эффекта. Аналоги соматостатина эффективны при лечении некоторых видов опухолей, в том числе в сочетании с аналогами люлиберина.¹²⁰ Аналоги соматостатина с алкилирующими фрагментами могут оказывать как прямое, так и опосредованное воздействие на гормонозависимые опухоли, являясь переносчиками химиотерапевтических агентов.

Соединения **263–273** синтезированы твердофазным методом и очищены гель-фильтрацией на сефадексе и ВЭЖХ с обращенной фазой (все операции проводились при 4°C в возможно более короткий срок из-за разложения пептида). Они проявляют ингибирующее действие на высвобождение гипоталамического гормона роста, связываются с

Таблица 4. Алкилирующие аналоги соматостатина ¹²⁰

Соединение	Формула
263	Mel—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Thr-NH ₂
264	Med—Cys—Phe—trp—Lys—Thr—Cys—Thr-NH ₂
265	phe—Cys—Mel—trp—Lys—Val—Cys—Thr-NH ₂
266	phe—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Mel-NH ₂
267	Mel—phe—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Thr-NH ₂
268	Mel—phe—Cys—Phe—trp—Lys—Thr—Cys—Thr-NH ₂
269	Mel—Phe—Cys—Phe—trp—Lys—Thr—Cys—Thr-NH ₂
270	Mel—trp—Cys—Phe—trp—Lys—Thr—Cys—Thr-NH ₂
271	Mel—phe—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Trp-NH ₂
272	[A ₂ pr(Mel) ₂]—phe—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Thr-NH ₂
273	Mel—Mel—phe—Cys—Tyr—trp—Lys—Val—Cys—Thr-NH ₂

мембранами опухолевых клеток, ингибируют включение [^3H]-тимидина в ДНК в культурах клеток и тормозят рост определенных опухолевых клеток. Для использования в медицинской практике соединения получают в виде солей: хлоридов, фосфатов, ацетатов и т.д. или в виде солей щелочных и щелочно-земельных металлов.¹²⁰

В качестве веществ, необратимо взаимодействующих с бомбезиновыми рецепторами мембран, синтезирован ряд модифицированных производных бомбезина. Бомбезин выделен из кожи лягушки и представляет собой тетрадекапептид (**274**) (табл. 5).

Двойником бомбезина в организме человека является гастрин-рилизинг пептид, состоящий из 27 аминокислотных остатков и являющийся одним из факторов роста мелкоклеточной карциномы легкого. Конкурируя с природным лигандом за рецепторы, бомбезиновые антагонисты ингибируют каскад событий, приводящих к ненормальной пролиферации клеток. В настоящее время синтезировано и запатентовано^{121–123} большое количество мелфалансодержащих пептидов — антагонистов бомбезина (**275–314**) (см. табл. 5).

Все соединения получены классическими методами пептидной химии в растворах.

Мелфалан вводили как в антагонисты бомбезина, так и в бомбезиновые аналоги с хорошим сродством к рецепторам и агонистическими свойствами. Модифицированные аналоги представляют собой пептиды С-концевой части бомбезина, полученные путем удаления, инверсии или замещения аминокислот. Аналоги, в которых мелфалан находится в положении 6 цепи бомбезина, проявляют более высокое сродство к рецепторам, чем соединения, содержащие мелфалан в положении 3.

Соединения **282**, **285–288**, **293**, **307**, **308**, **311–314** обладают пониженной цитотоксичностью и не связываются с другими рецепторами, например, с рецепторами фактора эпидермального роста, что обусловлено аминокислотной последовательностью этих соединений.

Гормон желудочно-кишечного тракта — гастрин (**315**) — стимулирует почти все его функции: секрецию, моторику, всасывание. Амид С-концевого тетрапептида **316** обладает полным спектром физиологического действия, хотя и более слабым, чем у полной молекулы.

Glu — Gly — Pro — Trp — Leu — (Glu)₅ — Ala — Tyr — Gly —
— Trp — Met — Asp — Phe-NH₂ (**315**),
Trp — Met — Asp — Phe-NH₂ (**316**),
Boc-Trp — Met — Asp — Sarc-NH₂ (**317**),
Boc-Trp — Met — Asp — Mel-NH₂ (**318**),
Trp — Met — Asp — Sarc-NH₂ (**319**),
Trp — Met — Asp — Med-NH₂ (**320**),
Trp — Met — Asp — Mel-NH₂ (**321**),
Asp — Sarc-NH₂ (**322**),
Asp — Med-NH₂ (**323**),
Asp — Mel-NH₂ (**324**)

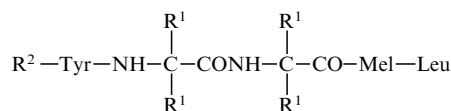
С целью создания аналогов гастрина на основе модификации С-концевого тетрапептида **316**, которые могли бы селективно действовать на опухоли желудочно-кишечного тракта, получен ряд производных **317**,¹²⁴ **318**,¹²⁵ **319–324**.¹²⁶ В качестве исходного соединения использовали сарколизин. Смеси стереоизомеров разделяли методом препаративной хроматографии. Соединения **319–324** оказались активны в отношении лимфолейкоза L-1210, аденокарциномы молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, саркомы-37. Пептид **318** был использован при изучении аналогов гастрина в качестве ингибитора в системе радиоиммуноанализа с применением антисывороток, однако показал слабое сродство к антителам и оказался физиологически неактивным в условиях эксперимента.

Введение различных алкилирующих агентов в пептидную цепь дает возможность изучить особенности взаимодействия гормонов с рецепторами, получить антагонисты пептидных

гормонов. Мелфалан был использован в качестве метки при изучении сродства к рецепторам полипептидных гормонов. С этой целью получены производные брадикинина **325**,¹²⁷ ангиотензина II **326–328**¹²⁸ и лейцин-энкефалина **329**,^{129, 130} **330–332**,¹³⁰ **333–336**.¹³¹

Каждое из синтезированных соединений **325–336** испытывалось в отношении того типа рецепторов, с которыми связывается соответствующий гормон. В частности, аналоги энкефалина изучались в качестве необратимых антагонистов δ -опиоидного рецептора.

Arg — Pro — Pro — Gly — Phe — Ser — Pro — Phe — Arg
(брадикинин),
HCO-Sarc — Arg — Pro — Pro — Gly — Phe —
— Ser — Pro — Phe — Arg (**325**),
Asn — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe
(ангиотензин II),
Ac-Asn — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Mel (**326**),
Ac-Asn — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Mel-OCH₃
(**327**),
Ac-Asn — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro —
— Mel-OCH₂C₆H₅ (**328**),
Tyr — Gly — Gly — Phe — Leu (лейцинэнкефалин),
Mel — D-Ala — Gly — Phe — Leu-OCH₃ (**329**),
Tyr — D-Ala — Gly — Phe — Leu — Mel-OCH₃ (**330**),
Tyr — D-Ala — Gly — Mel — Leu-OCH₃ (**331**),
Mel — D-Ala — Gly — Mel — Leu-OCH₃ (**332**)



333–336

333: R¹ = H, R² = CH₂CH=CH₂

334: R¹ = H, R² = CH₂C₆H₅

335: R¹ = CH₃, R² = CH₂CH=CH₂

336: R¹ = CH₃, R² = CH₂C₆H₅

Работы по синтезу и изучению механизма действия полипептидных гормонов, содержащих стереоизомеры сарколизина, дали весьма интересные результаты, для окончательной интерпретации которых необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, к настоящему времени синтезировано большое количество пептидов, включающих 4-[бис-(2-хлор-этил)амино]-DL-, -L- и -D-фенилаланин и их производные. Первоначально были получены дипептиды сарколизина с белковыми аминокислотами. Во многих случаях эти соединения представляли значительный интерес для практической онкологии. Дальнейший поиск эффективных противоопухолевых соединений привел к включению в состав пептидов небелковых аминокислот и аминокислот, представляющих собой антиметаболиты природных. При этом особое внимание обращалось на зависимость противоопухолевого действия от стереоконфигурации «носителя» алкилирующего соединения.

Ряд работ посвящен синтезу биологически активных полимеров, представляющих собой гомо- и сополипептиды, модифицированные сарколизинном и мелфаланом. Изучена зависимость противоопухолевой активности от природы и конфигурации аминокислоты и длины полипептидной цепи этих соединений.

Позднее были получены модифицированные сарколизинном и его энантиомерами фрагменты биологически важных белков, таких как гистоны, ферменты, гормоны. Введение мелфалана или мелфалана во фрагменты пептидных гормонов дает возможность изучить механизм взаимодействия этих соединений с соответствующими рецепторами, что исключительно важно для создания веществ с заранее задан-

Таблица 5. Алкилирующие аналоги бомбезина (274)

Соединение	Формула	Ссылки
274	pGlu – Gln – Arg – Leu – Gly – Asn – Gln – Trp – Ala – Val – Gly – His ——— Leu – Met-NH ₂	
275	Mel ————— Leu-ψ ^α — NH ₂	121
276	Mel ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	121
277	Ac-Mel ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	121
278	Boc ^b -Mel ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	121
279	Ac-Mel—phe ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	121
280	Boc-Mel—phe ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	121
281	Mel—phe ————— Leu-ψ — Nle-NH ₂	122, 123
282	Boc-Mel ————— OH	
283	Boc-Mel ————— val — His — NH ₂ Dnp ^c	122, 123
284	Mel ————— val — His — NH ₂ Dnp	122, 123
285	Mel ————— His — NH ₂ Dnp	122, 123
286	Boc-Mel ————— His — NH ₂ Dnp	122, 123
287	Boc-Mel ————— NH ₂	122, 123
288	Mel ————— NH ₂	122, 123
289	Boc-Mel ————— val — NH ₂	122, 123
290	Mel ————— val — NH ₂	122, 123
291	Boc-Mel ————— val — phe — NH ₂	122, 123
292	Mel ————— val — phe — NH ₂	122, 123
293	Boc-Mel ————— phe — NH ₂	122, 123
294	Mel — Thr ————— □ ^d — NH ₂	122, 123
295	Mel ————— ala — NH ₂	122, 123
296	Mel ————— □ — Nle-NH ₂	122, 123
297	Mel ————— NH (C ₂ H) ₄ CH ₃	122, 123
298	Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
299	Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
300	Mel ————— ala — □ — Nle-NH ₂	122, 123
301	Mel ————— ala — □ — NH C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	122, 123
302	H — □ — < Mel ^e > — □ — Nle-NH ₂	122, 123
303	H — Mel ————— phe — Nle-NH ₂	122, 123
304	H — Mel ————— ala — Nle-NH ₂	122, 123
305	Mel ————— Leu — NHNH ₂	122, 123
306	Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
307	(Boc) ₂ Lys — Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
308	Lys — Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
309	Mel — Thr ————— His — NH Dnp (CH ₂) ₄ CH ₃	122, 123
310	Boc-Mel — Thr ————— His — NH Dnp (CH ₂) ₄ CH ₃	122, 123
311	Boc-Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
312	Mel ————— □ — NH ₂	122, 123
313	Ac-Lys — Mel ————— □ — NH ₂ Boc	122, 123
314	Ac-Lys — Mel ————— □ — NH ₂	122, 123

^a Знак ψ обозначает восстановленную пептидную связь CH_2NH . ^b Вос = $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$. ^c Днр — 2,4-динитрофенил. ^d Знак $\square$ обозначает отсутствие соответствующего аминокислотного остатка в пептидной цепи. ^e Остаток Mel включен в пептидную цепь между 5 и 6 положением.

ными свойствами. Наличие в молекуле алкилирующего фрагмента оказывает опосредованное влияние на цепь реакций, протекающих в клетке, и позволяет получить соединения с высокой специфичностью действия. Это могут быть не только вещества, обладающие противоопухолевым действием, но и соединения с другими видами биологической активности.

* * *

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о целесообразности разработки методов синтеза и исследований пептидов 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-, -L- и -D-фенилаланина с природными аминокислотами, их синтетическими аналогами и фрагментами биологически важных белков, поскольку среди указанных веществ могут быть выявлены соединения, обладающие как высокой противоопухолевой, так и иными видами физиологической активности.

Литература

- Л.Ф.Ларионов, А.С.Хохлов, Е.Н.Шкодинская, О.С.Васина, В.И.Трушейкина, М.И.Новикова. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, (1), 48 (1955)
- F.Bergel, J.A.Stock. *J. Chem. Soc.*, 2409 (1954)
- F.Bergel, V.C.E.Burnop, J.A.Stock. *J. Chem. Soc.*, 1223 (1955)
- В.И.Трушейкина. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, (9), 101 (1958)
- Л.П.Растейкене, М.И.Дагене, И.Л.Кнунянц. *Успехи химии*, **39**, 1537 (1970)
- A.Begleiter, H.-Y.P.Lam, J.Grover, E.Froese, G.J.Goldenberg. *Cancer Res.*, **39** (2), 353 (1979)
- G.J.Goldenberg, H.-Y.P.Lam, A.Begleiter. *J. Biol. Chem.*, **254**, 1057 (1979)
- J.A.Moscow, C.A.Swanson, K.H.Cowan. *Br. J. Cancer*, **68**, 732 (1993)
- R.L.Furner, R.K.Brown. *Cancer Treatment Rep.*, **66**, 559 (1980)
- Т.А.Миронюк, М.В.Корсаков, В.В.Резцова, Н.Е.Кильмаева, Н.К.Харина, С.А.Коньков, В.А.Филов. *Хим.-фармацевт. журн.*, **26**, 25 (1992)
- Н.Н.Блохин, Н.И.Переводчикова. *Химиотерапия опухолевых заболеваний*. Медицина, Москва, 1984
- С.А.Гиллер, М.Ю.Лидак, Э.Я.Лукевич. В кн. *Химиотерапия злокачественных опухолей*. (Под ред. Н.Н.Блохина). Медицина, Москва, 1977. С.13
- Е.Н.Шкодинская. В кн. *Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов*. Вып.3. (Под ред. А.Я.Берлина). Зинатне, Рига, 1970. С.41
- Т.В.Сафонова. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **18**, 657 (1973)
- А.Б.Паулюконис, В.А.Лаукайтис. *Хим.-фармацевт. журн.*, **10**, (5), 23 (1976)
- Ц.Е.Агаджанян, А.Д.Арутюнян. *Арм. хим. журн.*, **27**, 997 (1974)
- Е.Д.Каверзнева, В.К.Зворыкина, В.В.Киселева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2295 (1970)
- Г.Н.Ященко, А.А.Шашмурина, Г.М.Аношина, Л.А.Горелова, Н.Г.Евстигнеева, Л.В.Алексеева, Л.Б.Радица. *Хим.-фармацевт. журн.*, **12** (10), 68 (1978)
- Е.Н.Шкодинская, В.И.Трушейкина, О.С.Васина, О.В.Горюнова, В.С.Мартынов, С.А.Дегтева. *Вопр. онкологии*, **25** (10), 29 (1979)
- Е.Н.Шкодинская, Х.Дорн, О.С.Васина, Н.М.Кашникова, Б.С.Кикоть, А.Л.Коновалова, Н.С.Сапрыкина, З.П.Софьина, Г.А.Хуторненко. *Вопр. онкологии*, **33** (11), 48 (1987)
- Пат. 247014 ГДР; *Chem. Abstr.*, **108**, 167883a (1988)
- Пат. 246799 ГДР; *Chem. Abstr.*, **109**, 122475y (1988)
- В.Н.Конюхов, Г.С.Сакович, З.В.Пушкарева, Т.Н.Перехожева, Г.М.Аношина, А.С.Барыбин. *Хим.-фармацевт. журн.*, **13** (1), 54 (1979)
- Appl. WO PCT 91/05791; *Chem. Abstr.*, **115**, 71885w (1991)
- Appl WO PCT 90/10638; *Chem. Abstr.*, **114**, 221379e (1991)
- Пат. 4835182 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 88614b (1989)
- Е.Н.Шкодинская, М.Н.Васильева, О.С.Васина. В кн. *Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей*. (Под ред. Н.Н.Блохина и Л.Ф.Ларионова). Медицина, Москва, 1960. С.110
- О.С.Васина, Н.М.Кашникова, К.Н.Курдюмова, Л.И.Смирнова, М.И.Черняховская, Е.Н.Шкодинская. *Хим.-фармацевт. журн.*, **4** (10), 25 (1970)
- Л.А.Зайцева, Р.П.Бородкина, П.В.Лопатин, Д.А.Бодягин, А.Б.Сыркин. *Фармакология и токсикология*, **33**, 472 (1970)
- Е.Д.Гольдберг, Т.В.Федорович, Э.А.Филиппов, Г.В.Карпова. *Хим.-фармацевт. журн.*, **12** (1), 28 (1978)
- Л.А.Зайцева, Р.П.Бородкина, П.В.Лопатин, А.Б.Сыркин. *Фармакология и токсикология*, **34**, 460 (1971)
- R.E.Meyn, M.L.Meistrich, R.A.White. *J. Natl. Cancer Inst.*, **64**, 1215 (1980)
- Е.Д.Гольдберг, Т.Н.Михайлова, Г.В.Зингер, Т.С.Шубина, Н.С.Ломовицкая, Ю.Г.Козлова. *Вопр. радиобиол. биол. действия цитостат. преп.*, **5**, 93 (1973)
- А.Б.Сыркин, В.Н.Соленов, Д.А.Бодягин, Л.А.Зайцева. *Вест. АМН СССР*, **26** (3), 55 (1971)
- Л.М.Далингер, Г.Д.Левина, Т.В.Федорович. *Вопр. радиобиол. биол. действия цитостат. преп.*, **3**, 202 (1971)
- Т.В.Федорович. *Вопр. радиобиол. биол. действия цитостат. преп.*, **5**, 91 (1973)
- Д.И.Гольдберг, Е.Д.Гольдберг, Т.В.Федорович. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, (11), 96 (1972)
- Д.И.Гольдберг, Э.А.Филиппов, Т.В.Федорович, Е.А.Ким, Л.М.Далингер, Г.Д.Левина, В.М.Плотников, Н.В.Слизовский. *Вопр. радиобиол. биол. действия цитостат. преп.*, **5**, 96 (1973)
- В.А.Стручков, В.В.Бергольц. В кн. *Тез. докл. II Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей*. Киев, 1974. С.137
- В.А.Стручков, В.В.Бергольц. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **81**, 589 (1976)
- В.А.Стручков. В кн. *Материалы III Всесоюз. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей»*. Ч.1. Черноголовка, 1980. С.122
- И.Н.Романова, М.В.Лебедева, Т.И.Солнцева, Н.И.Зимакова, А.К.Белоусова. В кн. *Тез. докл. II Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей*. Киев, 1974. С.139
- О.В.Курлов, Э.К.Койфман. *Вопр. радиобиол. биол. действия цитостат. преп.*, **5**, 98 (1973)
- D.Farquhar, K.Lu, T.L.Loo. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **17**, 159 (1980)
- Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, О.С.Васина, О.В.Буданова, Е.Н.Шкодинская. *Журн. общ. химии*, **43**, 2511 (1973)
- Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян, Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян. *Арм. хим. журн.*, **29**, 499 (1976)
- П.И.Шилейкене, А.Б.Паулюконис, В.С.Веса. *Тр. АН ЛитССР. Сер. Б*, **2(61)**, 93 (1970)
- О.С.Васина, Н.М.Кашникова, Б.С.Кикоть, Ю.И.Семенова, Л.И.Смирнова, З.П.Софьина, Е.Н.Шкодинская. В кн. *Материалы VIII Всесоюз. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей»*. Ч.1. Черноголовка, 1980. С.38
- К.И.Карпавичюс, Р.Б.Клюкене, О.В.Кильдишева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 717 (1978)
- Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, Б.С.Кикоть, Е.Н.Шкодинская. *Журн. общ. химии*, **48**, 2604 (1978)
- Пат. РФ по заявке 4859853 от 13.08.90, решение о выдаче патента от 16.02.94
- A. De Barbieri. *Acta Genet. Med. Gemellolog.*, **17**, 67 (1968)
- A. De Barbieri, P. Di Vittorio, M. Maugeri, P. Mistretta, F. Perrone, G. C. Tassi, O. Temelcou, P. Zapelli. In *Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy «Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy»*. V. 2. Tokyo, 1970. P.146; *Chem. Abstr.*, **74**, 138976g (1971)
- Пат. 56565 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 17056u (1983)
- Пат. 561303 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 271188m (1994)
- Appl. WO PCT 92/18512; *Chem. Abstr.*, **118**, 102246g (1993)
- A. A. Jean, J. M. Anatol. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3698 (1970)
- А.Б.Паулюконис, К.И.Карпавичюс, О.В.Кильдишева, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2772 (1968)
- А.Б.Паулюконис, К.И.Карпавичюс, О.В.Кильдишева, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 133 (1969)

60. А.Б.Паулюконис, К.И.Карпавичюс, О.В.Кильдишева, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 161 (1970)
61. В.И.Шимкявичене, А.А.Кяршулис. *Тр. АН ЛитССР. Сер.В*, **2(62)**, 169 (1973)
62. В.А.Лаукайтис. *Тр. АН ЛитССР. Сер.В*, **1** (54), 183 (1971)
63. В.А.Лаукайтис. *Тр. АН ЛитССР. Сер.В*, **1** (51), 115 (1970)
64. В.А.Лаукайтис. *Вопр. онкологии*, **18**, 83 (1972)
65. Й.Ю.Гальвидис, Й.П.Рубикас, В.И.Гирдзияускас. *Тр. АН ЛитССР. Сер.В*, **1(51)**, 15 (1970)
66. К.И.Карпавичюс, Л.А.Патоцкене, И.Л.Кнунянц. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 919 (1977)
67. А.А.Кяршулис, Л.А.Патоцкене, К.И.Карпавичюс, Н.А.Кибурене. В кн. *Изучение функционирования клетки*. Вильнюс, 1981. С.67
68. В.П.Краснов, Л.В.Алексеева, Н.А.Фирсова, И.К.Кодесс, Н.Л.Бурде. *Хим.-фармацевт. журн.*, **18**, 655 (1984)
69. Н.Г.Евстигнеева, Л.В.Алексеева. *Журн. общ. химии*, **45**, 219 (1975)
70. Л.В.Алексеева, Н.Л.Бурде, Н.Г.Евстигнеева, Г.М.Аношина. *Тез. докл. II Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей*. Киев, 1974. С.29
71. Л.В.Алексеева, Н.Г.Евстигнеева, С.Ф.Лузгина. *Журн. общ. химии*, **44**, 2068 (1974)
72. Н.Г.Евстигнеева, Л.В.Алексеева, Н.А.Фирсова, Е.А.Жданова, Г.М.Аношина, Т.Э.Зубова. *Хим.-фармацевт. журн.*, **11** (12), 49 (1977)
73. А.Г.Широкова, Е.А.Жданова, Н.В.Авдюкова, В.П.Краснов. В кн. *Тез. докл. Всесоюз. симпозиум по химии пептидов*. Рига, 1990. С.98
74. Ц.Е.Агаджанян, А.Д.Арутюнян, Р.А.Мовсесян, А.А.Чачоян, Р.Е.Мурадян. *Арм. хим. журн.*, **31**, 862 (1978)
75. Ц.Е.Агаджанян, А.Д.Арутюнян, Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян. *Арм. хим. журн.*, **29**, 879 (1976)
76. Ц.Е.Агаджанян, А.Д.Арутюнян, Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян. *Арм. хим. журн.*, **30**, 776 (1977)
77. Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян, Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян. *Арм. хим. журн.*, **25**, 954 (1972)
78. Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян. *Арм. хим. журн.*, **28**, 662 (1975)
79. Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян. *Арм. хим. журн.*, **27**, 896 (1974)
80. Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян, Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян. *Арм. хим. журн.*, **26**, 686 (1973)
81. Ц.Е.Агаджанян, К.Л.Амбоян. *Арм. хим. журн.*, **27**, 890 (1974)
82. Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян, Ц.Е.Агаджанян. *Биол. журн. Армении*, **31**, 405 (1978)
83. Б.Т.Гарибджанян, А.А.Чачоян, Ц.Е.Агаджанян. *Биол. журн. Армении*, **30** (6), 34 (1977)
84. Yasunori Morimoto, Kenji Sugibayashi, Satoshi Sugihara, Ken-ichi Hosoya, Sukeatsu Nozaki, Yoshihiro Ogawa. *J. Pharm. Dyn.*, **7**, 688 (1984)
85. В.В.Баев, Л.Б.Радица. *Журн. орг. химии*, **9**, 1305 (1973)
86. Л.Б.Радица, В.В.Баев, З.П.Софьина, А.Л.Коновалова, Т.К.Тютюшкина. *Хим.-фармацевт. журн.*, **10** (8), 6 (1976)
87. Г.Буш. *Гистоны и другие ядерные белки*. Мир, Москва, 1967
88. H.Busch, W.C.Starback. *Cancer Res.*, **29**, 2454 (1969)
89. M.G.Bergman, E.Wawra, M.Winge. *J.Cell Sci.*, **91**, 201 (1988)
90. В.С.Веса, П.И.Шилейкене. *Тр. АН ЛитССР. Сер. Б*, **1(64)**, 145 (1971)
91. F.Legros, J.Coel, A.Doyene, P.Hanson, N.Van Tieghem, A.Verscammen-Grandjean, J.Fruhling, F.J.Lejeune. *Cancer Res.*, **41**, 1539 (1981)
92. Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, Е.Н.Шкодинская. In *Abstracts of Reports of USSR-FRG Symposium on Peptide and Protein Chemistry*. Dushanbe, 1976. P.50
93. Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, Е.Н.Шкодинская. *Журн. общ. химии*, **45**, 2082 (1975)
94. Н.М.Кашникова, Л.И.Смирнова, Е.Н.Шкодинская. В кн. *Тез. докл. V Всесоюз. симпозиум по физике и химии пептидов*. Баку, 1980. С.250
95. К.Н.Курдюмова, Н.М.Кашникова, Л.И.Смирнова, Л.П.Сушина, Е.Н.Шкодинская. В кн. *Тез. докл. II Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей*. Киев, 1974. С.20
96. H.Süli-Vargha, J.Botyánszki, H.Medzihradzsky-Schweiger, K.Medzihradzsky. *Int. J. Peptide Protein Res.*, **36**, 308 (1990)
97. H.Süli-Vargha, A.Jeney, L.Kopper, J.Oláh, K.Lapis, J.Botyánszki, I.Csukás, B.Györfvári. *Cancer Lett.*, **54**, 157 (1990)
98. H. Süli-Vargha, J.Csukás, J.Botyánszki, A.Jeney, L.Kopper, K.Lapis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **116**, 939 (1990)
99. H.Süli-Vargha, G.Ghanem, R.Morandini, A.Libert, J.Botyánszki, K.Medzihradzsky. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **680**, 616 (1993)
100. R.Morandini, H.Süli-Vargha, A.Libert, B.Loier, J.Botyánszki, K.Medzihradzsky, G.Ghanem. *Int. J. Cancer*, **56**, 129, 1994
101. Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, Е.Н.Шкодинская. *Журн. общ. химии*, **53**, 208 (1983)
102. Пат. 2185486 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **107**, 229150z (1987)
103. З.П.Софьина, Н.Д.Лагова, Н.М.Кашникова. В кн. *Тез. докл. Всесоюз. симпозиум «Перспективы биоорганической химии в создании новых лекарственных препаратов»*. Рига, 1982. С.62
104. L.Savino, B.Baldini, T.Susini, F.Pulli, L.Annignani, G.V.Massi. *J. Chemother.*, **4**, 312 (1992)
105. И.К.Бухарова, Л.И.Осокина, Е.С.Ревазова, Л.И.Смирнова. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, (11), 594 (1980)
106. И.К.Бухарова, Л.И.Осокина, Л.И.Смирнова, Н.И.Танкович, Е.С.Ревазова. В кн. *Материалы III Всесоюз. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей»*. Ч.1. Черногоровка, 1987. С.97
107. N.D.Lagova, Z.S.Smirnova, Z.P.Sofina, L.I.Smirnova. *Antitumor Therapy Reports*, **14** (1), 9 (1988)
108. Н.Д.Лагова, Н.М.Кашникова, З.С.Смирнова, З.П.Софьина, Е.Н.Шкодинская. В кн. *Тез. докл. VI Всесоюз. симпозиум «Химия белков и пептидов»*. Рига, 1983. С.384
109. Н.Д.Лагова, З.С.Смирнова, З.П.Софьина, Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, Е.Н.Шкодинская. *Вопр. онкологии*, **34**, 73 (1988)
110. З.С.Смирнова, З.П.Софьина, Н.Д.Лагова, Л.И.Смирнова. В кн. *Материалы III Всесоюз. совещ. «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей»*. Ч.2. Черногоровка, 1987. С.224
111. Л.И.Смирнова, З.С.Смирнова, И.К.Бухарова, Т.И.Солнцева. В кн. *Тез. докл. IX Советско-индийского симпозиум по химии природных соединений*. Рига, 1989. С.46
112. Пат. 450461 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 152406p (1992)
113. S.Bajusz, T.Janaky, V.J.Csernus, L.Bokser, M.Fekete, G.Srkalovic, T.W.Redding, A.V.Schally. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 6318 (1989)
114. Пат. 364819 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 7257v (1991)
115. T.Janák, A.Juhász, S.Bajusz, V.Csernus, G.Srkalovic, L.Bokser, S.Milovanovic, T.W.Redding, Z.Réksi, A.Nagy, A.V.Schally. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 972 (1992)
116. T.Janák, A.Juhász, Z.Réksi, P.Serfözö, J.Pinski, L.Bokser, G.Srkalovic, S.Milovanovic, T.W.Redding, G.Halmos, A.Nagy, A.V.Schally. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10203 (1992)
117. Appl. WO PCT 90/09799; *Chem. Abstr.*, **114**, 136750z (1991)
118. Appl. WO PCT 93/15751; *Chem. Abstr.*, **120**, 23543q (1994)
119. L.Canobbio, F.Boccardo, D.Cannetta, P.Gallotti, R.Epis. *Cancer*, **69**, 648 (1992)
120. Пат. 450480 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 152405n (1992)
121. Appl. WO PCT 91/06563; *Chem. Abstr.*, **115**, 183964c (1991)
122. Appl. WO PCT 90/01037; *Chem. Abstr.*, **113**, 115874g (1990)
123. R. De Castiglione, L.Gozzini, M.Galantino, F.Corradi, E.Arladini, I.Molinari, M.Ciomei. *Il Farmaco*, **46**, 743 (1991)
124. Л.И.Смирнова, Н.М.Кашникова, З.П.Софьина, Е.Н.Шкодинская. В кн. *Тез. докл. IV Всесоюз. симпозиум по химии белков и пептидов*. Минск, 1977. С.158
125. А.Н.Прусаков, М.А.Самарцев, М.В.Полосатов. *Биоорг. химия*, **5**, 1025 (1979)
126. Л.И.Смирнова, Т.А.Карташова, З.С.Смирнова, В.И.Киселев, А.А.Молодых. В кн. *Тез. докл. Всесоюз. симпозиум по химии пептидов*. Рига, 1990. С.64
127. H.Arold, S.Reissmann, I.Paegelow, M.P.Filatova, N.A.Krit, E.A.Utrina. *Z. Chem.*, **22**, 179 (1982)
128. Kun-Hwa Hsieh, G.R.Marshall. *J. Med. Chem.*, **24**, 1304 (1981)
129. M.Szcs, K.Di Gleria, K.Medzihradzsky. *FEBS Lett.*, **179**, 87 (1985)
130. K.Medzihradzsky, K.Di Gleria. In *Proceedings of the 18th European Peptide Symposium*. Stockholm, 1984. P.297; *Chem. Abstr.*, **103**, 142344j (1985)
131. J.A.Lovett, P.S.Portoghese. *J. Med. Chem.*, **30**, 1668 (1987)

SYNTHESIS OF AMIDES AND PEPTIDES, CONTAINING 4-[BIS-(2-CHLORO-ETHYL)AMINO]-DL-, L-, AND D-PHENYLALANINE AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

V.P.Krasnov, E.A.Zhdanova, L.I.Smirnova

Institute of Organic Synthesis, Ural Division, Russian Academy of Sciences

20, Ul. S.Kovalevskoi, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)244–5954

Oncological Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences

24, Kashirskoe Shosse, 115478 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)230–3450

The review is devoted to the synthesis and the results of studying biological activity of amides and peptides containing 4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenylalanine stereoisomers. The rational approaches to selecting the structure of the compounds with enhanced selectivity of antitumor action have been observed.

Bibliography — 131 references.

Received 8th February 1995