

P-027

Synthesis and crosslinking properties of bis(bromomethyl)- substituted acridines with an intercalating moiety.

Takahiro Imai, Keiko Inami, Masataka Mochizuki
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

DNA-targeting anticancer drugs interact directly with DNA by alkylation, crosslink, intercalation and minor groove bind. Crosslink and intercalation are playing a crucial role in anticancer activity and bring the effectiveness in cancer chemotherapy. DNA intercalation is DNA-selective, and crosslinking compounds with intercalating activity are reported to show stronger activity than simple crosslinking agents.

Acridine was selected as the minimum structural moiety for the intercalation, and the crosslinkable bromomethyl groups were introduced.

Here, we reported that 4,5-bis(bromomethyl)acridine (4,5-BBMA) was synthesized and evaluated for DNA-intercalating ability and crosslinking activities. The intercalating activity of 4,5-BBMA was higher than that of acridine. In gel electrophoresis DNA crosslink assay, 4,5-BBMA formed DNA interstrand crosslinks in plasmid DNA. Mutagenicity of 4,5-BBMA was evaluated in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA92 to investigate the intracellular crosslinking capacity of 4,5-BBMA.

アクリジン骨格をもつDNAクロスリンク・インターカレート剤の合成と活性

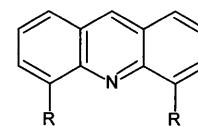
今井 貴大、稻見 圭子、望月 正隆
東京理大薬

DNAが標的となる抗がん剤の結合様式には、アルキル化、クロスリンク、インターカレート、マイナーグループ結合が挙げられる。クロスリンク剤とインターカレート剤はいずれも、その有効性の高さから抗がん剤の活性本体として頻用されている。

本研究ではクロスリンク能とインターカレート能を併せもち、よりDNA選択性の高い抗がん剤を創製することを目的とした。インターカレート剤として知られているacridineに、DNAとクロスリンクするブロモメチル基を導入した4,5-bis(bromomethyl)acridine (4,5-BBMA) を合成した。インターカレート活性をacridineと比較すると4,5-BBMA > acridineであった。

またゲル電気泳動を用いた

DNAクロスリンク試験によつて、4,5-BBMAはクロスリンク活性を有することがわかつた。そこで、細胞内でのクロスリンク活性を評価するためには*Salmonella typhimurium* TA100、TA92を用いた変異原性試験を行った。



R = H : acridine

R = CH₂Br : 4,5-BBMA

P-028

Synthesis and DNA crosslinking activity of heterocyclic compounds containing bis(bromomethyl) groups

Yasuko Kato, Keiko Inami, Masataka Mochizuki
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Cisplatin is widely used for treatment of cancers. However, cisplatin has serious side effects due to platinum. To decrease these side effects, we have studied to synthesize a novel crosslinking agent without platinum. It was revealed that 1,4-bis(bromomethyl)naphthalene (1,4-BBN) has crosslinking activity.

The aim of this study is to examine the effect of ring nitrogen on the crosslinking activity with DNA by replacing a carbon atom with a nitrogen atom in the aromatic ring. 5,8-Bis(bromomethyl)quinoline (5,8-BBQ), 5,8-bis(bromo-methyl)isoquinoline (5,8-BBIQ), and 5,8-BBIQ N-oxide were synthesized. The DNA crosslinking activity was estimated by mutation tests on *Salmonella typhimurium* TA92 and *S. typhimurium* TA100, and evaluated by agarose gel electrophoresis. As a result, DNA crosslinking activity is decreased by introducing a nitrogen atom in the aromatic ring.

ビスブロモメチル基を導入した二環性複素環化合物の合成とクロスリンク活性

加藤 靖子、稻見 圭子、望月 正隆
東京理大薬

シスプラチニンは臨床で広く用いられている抗ガン剤であるが、構造中に白金を含むために重篤な副作用を示すことが知られている。シスプラチニンの副作用を軽減するため、構造中に白金を含まない化合物を探索したところ、1,4-bis(bromomethyl)naphthalene (1,4-BBN) がDNAクロスリンク活性を示すことを明らかにした。

本研究ではDNAと化合物の反応性に及ぼす環内窒素の効果を検討するため、芳香環内に窒素原子を導入した。5,8-bis(bromomethyl)quinoline (5,8-BBQ)、5,8-bis(bromomethyl)isoquinoline (5,8-BBIQ)、5,8-BBIQ N-oxideを合成した。

これらの化合物のDNAクロスリンク活性を、*Salmonella typhimurium* TA92と*S. typhimurium* TA100を用いた変異原性試験およびアガロースゲル電気泳動によって評価した。その結果、芳香環内の窒素原子によってクロスリンク活性が減少することが分かった。

