

Б. Т. ГАРИБДЖАНЫН, Г. М. СТЕПАНЯН

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ДИ- И ТРИ-ЗАМЕЩЕННЫХ АЛКОКСИБЕНЗИЛ-ПИРИМИДИНОВ

Одним из основных направлений поисков противораковых лекарственных средств в настоящее время считается «антиметаболитное» направление, целью которого является блокирование биосинтетических процессов в бластоматозных клетках, применением различных структурных аналогов естественных метаболитов (пуриновые и пиримидиновые основания, ферменты, коферменты, витамины и т. д.).

Среди различных антибластических лекарственных препаратов, синтезированных в качестве антиметаболитов и используемых с тем или иным успехом в онкологической практике, определенное место принадлежит различным производным и изомерам пиримидина [4—7, 9—13]. В секторе гетероциклических соединений № 2 Института тонкой органической химии АН АрмССР А. А. Арояном и др. [1—3] также осуществлен синтез некоторых замещенных 2 и 5 алкоксибензил-пиримидинов.

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения токсичности и антибластической активности 25 препаратов указанного типа.

Материал и методы. Токсичность препаратов определяли на белых беспородных мышах обоих полов весом 18—20 г при однократном внутрибрюшинном введении. Для каждого препарата установили абсолютно смертельную (ДЛ₁₀₀), средне смертельную (ССД) и максимально переносимую (МПД) дозы. Опыты по определению токсичности соединений продолжались 16—18 суток. Погибшие в течение опыта и убитые по его окончании животные подвергались патоморфологическому обследованию. Проведено 50 опытов на 750 мышах. Изучение противоопухолевой активности проводили в терапевтических опытах на крысах и мышах с перевивными опухолями (саркомы 45, М-1, 180 и асцитная карцинома Эрлиха). Через 5—7 дней после перевивки опухоли (в случае асцита через 24 часа) животных взвешивали и разбивали на опытную и контрольную группы. Испытуемые препараты не растворимы в воде и поэтому их вводили в виде взвеси, приготовленной их темпороге на 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. Подопытные животные получали препараты внутрибрюшинно, 1 раз в день в течение 8—12 дней: мыши 5—6 раз, крысы 8—10 раз.

На 14—17-ый день после перевивки опухоли животных с солидными опухолями забивали и определяли вес тела и опухоли. О влиянии препара-

рата на рост опухоли судили по проценту торможения; оценку общего действия на организм производили по изменению веса леченных животных по сравнению с контрольными [8]. Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке. Вычисляли вероятную ошибку средней величины и критерий достоверности (α) разницы средних величин контрольной и опытной групп. Всего проведено 102 опыта на 1265 животных.

Результаты опытов и их обсуждение. Все испытанные препараты в токсических дозах действовали аналогичным образом. Сразу же после их введения в организм наблюдалось общее угнетение, потеря аппетита, замедление и затруднение движений. Животные погибали в основном через 12—24 часа в тонико-клонических судорогах. При вскрытии погибших мышей отмечалось выраженное малокровие внутренних органов. Переносимые дозы препаратов не вызывали видимых токсических явлений, и в конце опытов мыши даже прибавляли в весе.

По химической структуре изученные пиримидиновые соединения можно разбить на следующие группы:

1. 4,6-дихлор-2- или 5-(п-алкоксибензил)-пиримидины;
2. 4,6-диокси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидины;
3. 2-амино-4-метил-6-окси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидины;
4. 2-тио-4-метил-6-окси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидины.

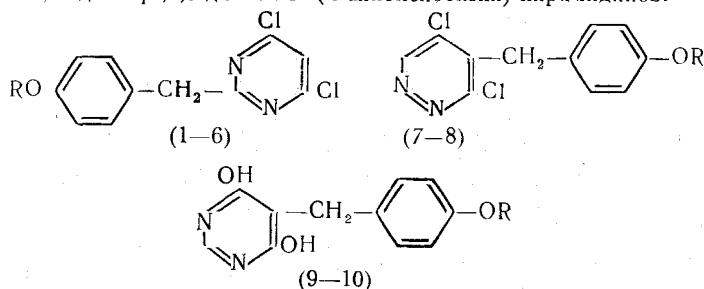
Количественная характеристика их токсичности и противоопухолевой активности приведены в табл. 1 и 2.

Токсичность соединений варьирует в широких пределах. Так $ДЛ_{100}$ для соединения № 1 при однократном внутрибрюшинном введении равна 100 мг/кг, а для соединений 15 и 17 больше 5000 мг/кг. В группах 4,6-дихлор-2- или 5-(п-алкоксибензил)-пиримидинов наиболее токсичным является соединение № 1, содержащее метоксибензильный радикал в цикле пиримидина. При увеличении углеродной цепи алкокси группы или же при перемещении алкоксибензильной группы со 2-го положения на 5 положение пиримидинового цикла токсичность препаратов закономерно ослабляется (сравнить соединение от 2 по 8 с 1), причем всегда изоформы более токсичны по сравнению с соединениями, содержащими нормальную углеродную цепь в алкокси группе (сравнить соединение 3 с 4 и 5 с 6). Снижение токсичности 4,6-дихлор-5-(п-алкоксибензил)-пиримидинов отмечается также при замене 2 атомов хлора ОН группами (сравнить соединение 9 с 7 и 10 с 8). В группе 4,6-диокси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидинов при замене одной ОН группы (в 4 положении) $СН_3$ группой и при введении NH_2 группы во 2 положение цикла пиримидина получают препараты, которые по токсичности уступают не только исходным соединениям, но и 4,6-дихлор-2- или 5-(п-алкоксибензил)-пиримидинам (сравнить соединение 11—18 с 1—10). В указанном ряду замена amino группы тию группой приводит к закономерному повышению токсичности полученных препаратов (сравнить соединение 19 с 11, 20 с 12, 21 с 13, 22 с 14, 23 с 15, 24 с 16, 25 с 17).

Следует указать, что выявленные в рядах 4,6-дихлор-2- или 5-(п-ал-

Таблица 1

Токсичность и противоопухолевая активность 4,6-дихлор-2-(п-алкоксибензил)-, 4, 6-дихлор-, 4,6-диокси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидинов.



№ препарата	R	Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность					
		ДЛ ₁₀₀ мг/кг	ССД мг/кг	МПД мг/кг	Доза мг/кг	Крысы		Доза мг/кг	Мыши	
						Саркома 45	Саркома М-1		Саркома 180	Асцит Эрлиха
1	CH ₃	100	50	40	10	0	+	165	—	—
2	C ₂ H ₅	250	200	150	20	+	0	165	0	0
3	C ₃ H ₇	750	500	250	100	0	0	100	0	0
4	изо- C ₃ H ₇	300	250	200	10	—	0	165	0	0
5	C ₄ H ₉	>4000			20	+	0	100	0	0
					100	+				
					150	++		250		
6	изо- C ₄ H ₉				100	0	0	500	0	—
								250	0	0
7	CH ₃	1250	1000	750	100	+	+	250	0	0
8	C ₂ H ₅	1000	750	500	100	0	+	250	0	0
9	CH ₃	1500	1250	1000	100	0	+	250	0	0
10	C ₂ H ₅	1750	1400	1000	100	0	+	250	0	0

Условные обозначения: 0 — отсутствие эффекта,

+(—) — торможение (стимуляция) на 30—59%,

++(—) — то же на 60—79%,

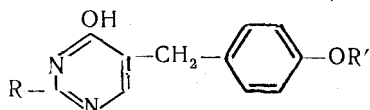
+++ (—) — то же на 80—95%.

алкоксибензил)-пиримидинов закономерности повторяются и для 2-тио-, 2-амино-4-метил-6-окси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидинов, т. е. токсичность этих соединений находится в зависимости как от длины углеродной цепи алкоксибензильной группы (сравнить соединение 12—18 с 1 и 20—25 с 19), так и от ее строения (сравнить соединение 13 с 14, 15 с 16, 17 с 18, 21 с 22, 23 с 24).

Анализируя результаты терапевтических опытов на крысах и мышах, нетрудно заметить, что большинство изученных препаратов не обладают противоопухолевыми свойствами, а некоторые из них даже стимулируют рост опухолей, что особенно четко проявляется при лечении животных с привитой саркомой 45. Под влиянием таких соединений, как 12, 14, 20, получена стимуляция роста этой опухоли на 30—59%, а 4 и 15 на 60—79%. Можно предположить, что в организме указанные соединения действуют не как антиметаболиты, а после некоторого изменения,

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность 2-амино-4-метил-6-окси- и 2-тио-4-метил-6-окси-5- (п-алкоксибензил)-пиримидинов



№ препарата	R	R'	Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность					
			ДЛ ₁₀₀ мг/кг	ССД мг/кг	МПД мг/кг	Доза мг/кг	Крысы		Доза мг/кг	Мыши	
							Сар- кома 45	Сар- кома М-1		Сар- кома 180	Асцит Эрли- ха
11	NH ₂	CH ₃	1250	1000	600	150	0	+	500	+	—
12	NH ₂	C ₂ H ₅	3000	2750	2500	150	—	0	500	0	0
13	NH ₂	C ₃ H ₇	4000	3750	3500	150	0	0	500	+	0
14	NH ₂	изо-C ₃ H ₇	3750	3500	3250	100	—	0	500	+	0
15	NH ₂	C ₄ H ₉	>5000			150	—	+	500	+	0
16	NH ₂	изо-C ₄ H ₉	4000	3500	3000	150	0	0	250	+	0
17	NH ₂	C ₅ H ₁₁	>5000			150	+	+	250	+	0
18	NH ₂	изо-C ₅ H ₁₁	3750	3500	3250	100	0	+	250	0	—
19	SH	CH ₃	750	500	250	100	0	+	150	+	—
20	SH	C ₂ H ₅	1250	750	500	100	—	+	150	+	—
21	SH	C ₃ H ₇	3750	3500	3000	100	0	0	250	0	0
22	SH	изо-C ₃ H ₇	3250	3000	2750	100	0	+	250	+	0
23	SH	C ₄ H ₉	5000	4000	3500	100	0	0	250	0	0
24	SH	изо-C ₄ H ₉	2750	2500	2000	100	0	+	250	+	0
25	SH	C ₅ H ₁₁	3750	3500	3000	100	+	0	250	+	0

Условные обозначения те же, что и в табл. 1.

включаясь в сложный процесс метаболизма, принимают активное участие в качестве предшественников нуклеиновых кислот. Об этом свидетельствует не только стимулирование опухолевого роста, но и существенное прибавление подопытных животных в весе. Однако некоторые из изученных препаратов проявляли также противоопухолевые свойства, причем более чувствительными к химиотерапевтическому воздействию оказались саркомы М-1 крыс и 180 мышей. Максимальное ингибирование роста этих опухолей составляло 30—59%. Активность в отношении саркомы М-1 проявляли препараты 1, 7, 8—10, 11, 15, 17—20, 22, 24, а в отношении саркомы 180—11, 13, 14—17, 19, 20, 22, 24, 25. Ингибировать рост саркомы 45 удалось только 6 препаратами [2, 4, 5, 17 и 25], причем активность одного из них [5] достигла 60—79%. Асцитная карцинома Эрлиха оставалась резистентной ко всем препаратам. Таким образом, между химическим строением изученных препаратов и их действием на опухоли какой-либо связи не установлено.

В ы в о д ы

1. Токсичность изученных пиримидиновых соединений зависит от положения алкоксибензильной группы (у 2-го или 5-го атома углерода пиримидинового цикла), а также от строения, количества и положения других заместителей (Cl, NH₂, CH₃, OH, SH и др.).

2. Соединения, содержащие изо-алкоксильные радикалы в пиримидиновом цикле токсичнее своих аналогов, содержащих нормальную углеродную цепь.

3. Наиболее токсичными являются 4,6-дихлор-2-(п-алкоксибензил)-пиримидины, наименее 2-амино-4-метил-6-окси-5-(п-алкоксибензил)-пиримидины.

4. Большинство изученных веществ на рост перевиваемых опухолей животных не действуют, а некоторые из них оказывают стимулирующее действие.

5. Некоторые из изученных соединений проявляют антибластическую активность в отношении сарком М-1, 180 и 45 (ингибирование роста на 30—59%).

6. 4,6-дихлор-2-(п-бутоксibenзил)-пиримидин в максимально переносимой дозе ингибирует рост саркомы 45 на 60—79%.

7. Между химическим строением изученных препаратов и их действием на рост опухоли какой-либо связи не установлено.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 19.XII. 1967 г.

Р. С. ՂԱՐԻՔՉԱՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

**ՈՐՈՇ ԴԻՆԵՎ ՏՐԻՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱԼԿՕՔՍԻ ԲԵՆԶԻԼ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ
ՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սպիտակ, ոչ ցեղական մկների և առնետների վրա ուսումնասիրված են որոշ տեղակալված ալկոքսիբենզիլ պիրիմիդինների տոքսիկությունը և հակառուցքային հատկությունները:

Թերապևտիկ փորձերի ժամանակ օգտագործվել են մկների սարկոմա-180 և էրլիխի ասցիտային ուռուցք, ինչպես նաև առնետների սարկոմա-45 և M—1:

Ըստ քիմիական կառուցվածքի ուսումնասիրված միացությունները կարելի է բաժանել հետևյալ խմբերի.

1) 4,6 դիքլոր 2 կամ 5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-պիրիմիդիններ

2) 4,6 դիօքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-պիրիմիդիններ

3) 2-ամինո-4-մեթիլ-6-օքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-պիրիմիդիններ

4) 2-թիո-4-մեթիլ, 6-օքսի-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-պիրիմիդիններ:

Ուսումնասիրված է ընդամենը 25 միացություն:

Հաստատված է, որ նշված միացությունների տոքսիկությունն ուղղակիորեն կախված է նրանց քիմիական կառուցվածքից, այն է՝ ալկոքսիբենզիլ խմբի դրությունից (պիրիմիդային օղակի II կամ V ածխածնի ատոմի մոտ) և մյուս տեղակալիչների (Cl, NH₂, CH₃, OH, SH) քանակից, դրությունից ու կառուցվածքից:

Ալկոբսիբենզիլ խմբի ածխածնային շղթան երկարացնելու դեպքում, որպես օրենք, պիրիմիդինների տոքսիկությունը թուլանում է:

Փորձարկված միացությունների մեծ մասը նշված ուռուցքային շտամների վրա չի ազդում, իսկ որոշ մասն ունենում է խթանիչ ազդեցություն:

Սակայն այդ միացությունների որոշ մասը ցուցաբերում է հակաուռուցքային հատկություն, որը արտահայտվում է սարկոմա M-1-ի, 45-ի և 180-ի աճի ճնշումով 30—59%-ի սահմաններում:

4,6-դիբլոր-2-(պ-բուտօբսիբենզիլ)-պիրիմիդինով հաջողվել է ճնշել սարկոմա 45-ի աճը 60,79%-ով:

Պրեպարատների քիմիական կառուցվածքի և ուռուցքի վրա նրանց ունեցած ազդեցության միջև որևէ կապ չի հայտնաբերված:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ароян А. А., Калтрикян М. А. и Мелик-Оганджян Р. Г. Армянский химический журнал, XX, 1, 1967.
2. Ароян А. А. и Крамер М. С. Армянский химический журнал, XX, 3, 1967.
3. Ароян А. А. и Мелик-Оганджян Р. Г. Армянский химический журнал, XX, 4, 1967.
4. Блохина Н. Г. Вестник АМН СССР, I, 62, 1964.
5. Гершанович М. Л. Матер. конферен. по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и др. областях медицины, Л., 1966.
6. Грех И. Ф. Матер. конферен. по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и др. областях медицины, Л., 1966.
7. Ларионов Л. Ф. Матер. конферен. по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и др. областях медицины, Л., 1966.
8. Чернов В. А., Гарибджанян Б. Т. Фармакология и токсикология, 3, 1965.
9. Ansfield F. J., Schroeder J. M., Curreri A. R. „J. Am., Med. Assoc.“, 181, 1962.
10. Ansfield F. J., Curreri A. R. Cancer Chemotherapy Rep. 32, 1963.
11. Creasey W. A., Fink M. E., Handschumacher R. E. Cancer Res. 23, 8, 1963.
12. Hall E., Good J. W. Cancer Chemotherapy Rep. 16, 1962.
13. Heidelberger C., Ansfield F. J. Cancer Res. 8, 1963.