

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.771.7

А. А. ЧАЧОЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН, Э. А. МАРКАРЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ
НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Данные литературы свидетельствуют о том, что среди производных изохинолина, содержащих алкильные и циклоалкильные группы, имеются активные противоопухолевые вещества [5, 6].

Исходя из этого, мы задались целью исследовать антибластические свойства некоторых производных тетрагидроизохинолинов и их незамкнутых аналогов, синтезированных ранее в ИТОХ АН Арм. ССР и проявивших фармакологическую активность в эксперименте [2—4].

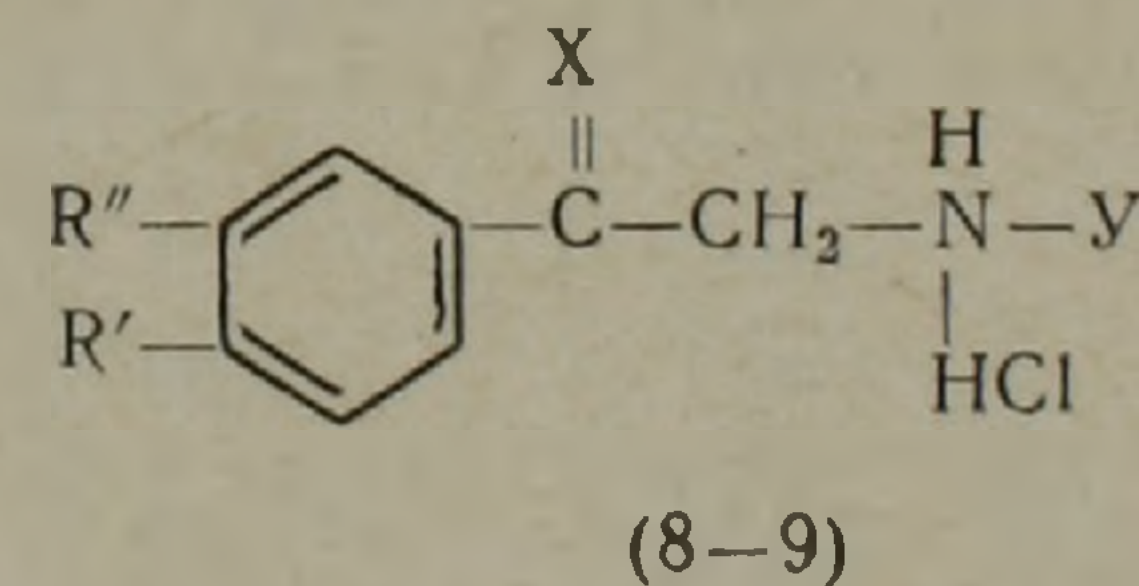
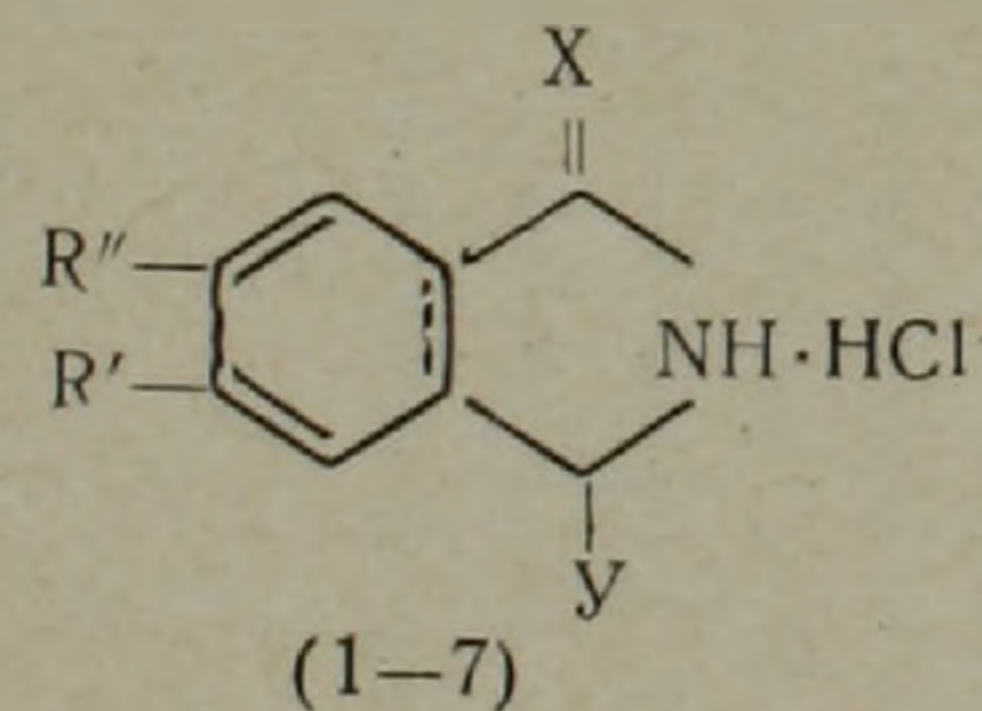
Биологические опыты проводили по ранее описанной методике [1].

На белых беспородных мышах обоих полов (весом 18—20 г) определяли острую токсичность препаратов, а на перевивных опухолях крыс и мышей (асцитная карцинома Эрлиха, саркома—45.37, карциносаркома Уокера)—их противоопухолевую активность. Всего изучено 9 соединений с использованием 468 мышей и 300 крыс. Полученные результаты обобщены в представленной таблице (приведены средние данные 2-х химиотерапевтических опытов).

Следует отметить, что по токсическим свойствам изученные соединения во многом сходны. Абсолютно смертельная доза ($ДЛ_{100}$) при однократном внутрибрюшинном введении для большинства препаратов составляет 200 мк/кг. Несколько повышенная токсичность отмечается у нециклизованных аналогов тетрагидроизохинолина (соед. № 8 и № 9), а относительно сниженная — у соединений, содержащих более тяжелый алкильный радикал (№ 5) или спироциклопентильный фрагмент (№ 7), см. табл.). Анализ результатов изучения противоопухолевых свойств этих веществ показывает, что и в этом аспекте они мало отличаются друг от друга. Так, все 9 исследованных соединений в отношении асцитной карциномы Эрлиха не активны. На саркоме-37 слабую противоопухолевую активность (достоверное торможение роста до 30%) проявляют производные тетрагидроизохинолина (соед. № 1—7), а их незамкнутые аналоги (соед. № 8, 9) лишены такой активности.

Изученные соединения в основном не угнетают рост карциносаркомы Уокера, за исключением соед. № 1, 6, 9, причем активность первого препарата незначительна (до 30%), а последних двух—доходит до 50% торможения. Наибольшую чувствительность к ростугнетающему воздействию исследованных тетрагидроизохинолинов проявляла саркома-45. Одно из изученных соединений (№ 5) тормозит рост этой опухоли

Сводные данные о токсичности и противоопухолевой активности некоторых 1,2,6,7-замещенных производных
1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их незамкнутых аналогов



№ препарата	R'	R''	X	Y	Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность						
					ДЛ ₁₀₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	мыши			крысы			
								доза, мг/кг	АЭ	С-37	доза, мг/кг	В-45	КС Укера	
1	OCH ₃	OCH ₃	—H ₂ —	H	200	150	100	25	0	++	10	++	++	++
2	OCH ₃	OCH ₃	—(CH ₂) ₄ —	H	200	150	100	25	0	+++	10	++	++	0
3	H	H	—(CH ₂) ₄ —	CH ₂ —C ₆ H ₅	200	150	100	25	0	+++	10	++	++	0
4	OCH ₃	H	—(CH ₂) ₄ —	CH ₂ —C ₆ H ₄ —OCH ₃	200	150	100	25	0	0	10	++	++	0
5	OC ₃ H ₇	H	—(CH ₂) ₄ —	C ₆ H ₄ —OC ₃ H ₇	300	250	200	25	0	++	10	++	++	0
6	OCH ₃	OCH ₃	—(CH ₂) ₄ —	CH ₂ —C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	200	150	100	25	0	+++	10	++	++	+
7	H	H	—(CH ₂) ₅ —	CH ₂ —C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	300	250	200	25	0	+++	10	0	++	0
8	H	H	—(CH ₂) ₄ —	(CH ₂) ₂ —C ₆ H ₅	150	120	50	25	0	0	10	++	++	0
9	H	H	—(CH ₂) ₄ —	(CH ₂) ₂ —C ₆ H ₄ —OCH ₃	120	100	50	25	0	0	10	++	++	+

Условные обозначения: ДЛ₁₀₀ — абсолютно смертельная доза; ДЛ₅₀ — средняя смертельная доза; МПД — максимально переносимая доза; АЭ — асцит Эрлиха; С — саркома; КС — карциносаркома. 0 — отсутствие эффекта; $\pm$ — достоверное торможение роста опухоли до 30%; + — то же на 30—59%; ++ — то же на 60—79%.

до 30%, три (соед. № 3, 4, 8) — до 50%, а 4 из них, содержащие метоксильные группы в ароматических ядрах (соед. № 1, 2, 6, 9), — на 60—79%. Саркома 45 проявляла резистентность лишь к одному препарату (соед. № 7). Таким образом, можно сказать, что среди изученных 1, 4, 6, 7-замещенных производных 1,2,3,4 тетрагидроизохинолинов и их незамкнутых аналогов имеются вещества, обладающие умеренной противоопухолевой активностью в эксперименте. Представляет интерес дальнейший поиск активных антибластических веществ среди других производных тетрагидроизохинолина.

Ордена Трудового Красного Знамени
Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна

Поступило 10.III 1972 г.

Ա. Ա. ՉԱՉՈՅԱՆ, Բ. Տ. ԳԱՐԻԲԺՅԱՆՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՒԶՈՆԻՆՈՒՆԻ ՈՐՈՇ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է նախկինում նՕՔԻ-ում սինթեզված և որոշ դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված տեսրահիդրոիզոխինոլինի 9 ածանցյալների թունականությունը և հակառուցքային ակտիվությունը: Բուժական փորձերի ընթացքում օգտագործվել են փորձնական ուռուցքներով վարակած առնետների ու մկներ (սարկոմաներ 45, 37, էրլիխի ասցիտային ուռուցք և Ստկերի կարցինոսարկոմա):

Պարզվել է, որ թունականությամբ և հակառուցքային հատկություններով ուսումնասիրված միացությունները իրարից քիչ են տարբերվում: Պրեպարատները չեն ճնշում էրլիխի ասցիտային ուռուցքի աճը, ոմանք հանդես են բերում թույլ հակառուցքային հատկություն Ստկերի կարցինոսարկոմայի և սարկոմա 37-ի նկատմամբ և համարյա բոլորը զգալի ձևով ընկճում են սարկոմա 45-ի աճը: Որոշ միացությունների ակտիվությունը վերջինիս նկատմամբ հասնում է 60—70 տոկոսի:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, XXII, 1, 21, 1969.
2. Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С. Химия гетероциклических соединений, 1972 (в печати).
3. Мнджоян А. Л., Маркарян Э. А., Мартиросян Т. М., Василян С. С. Химия гетероциклических соединений, 529, 1969.
4. Мнджоян А. Л., Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Марашян Э. С. Химия гетероциклических соединений, 637, 1971.
5. Agrawal K. C., Cushley R. I., Mcmurray W. J. Sartorelli J. Med. Chem. 13 (3) 431, 1970.
6. Arai Y., Kingo E. Yakugaku Zasshi 88 (1), 44, (Ch. Abs. 68, 21, 94351 u 1968) 1968.
7. Arai Y., Kingo E. Yakugaku Zasshi 88 (1), 55, (Ch. Abs. 68, 21, 94352 v 1968) 1968.
8. Arai Y., Kingo E. Yakugaku Zasshi 88 (9), 1197, 1968.
9. Arai Y., Kingo E. Yakugaku Zasshi 89 (7), 947, (Ch. Abs. 71, 100286 g 1969); 1969.