ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

т. XXVI, № 1, 1973

УДК 615.771.7

Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН, А. А. ЧАЧОЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКОКСИБЕНЗИЛПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рассматриваются результаты изучения острой токсичности и противоопухолевой активности 29 новых производных алкоксибензилпиримидина в зависимости от их химической структуры. На основании полученных данных показано, что с видоизменением структуры токсичность соединений изменяется. Большинство испытанных соединений проявляет умеренную противоопухолевую активность в отношении сарком 45 и М-1. В отношении мышиных опухолей, подобно своим предшественникам, эти препараты не активны.

Ранее нами было показано, что среди различных производных алкоксибензилпиримидина имеются активные противоопухолевые соединения, биологические свойства которых изменяются в зависимости от положения алкоксибензильной группы, строения, количества и положения других заместителей в цикле пиримидина [1, 2, 4, 5].

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения токсичности и противоопухолевой активности 29 новых препаратов аналогичного типа, синтезированных в секторе гетероциклических соединений № 2 ИТОХ АН АрмССР [3, 6—8]. Изученные соединения по химической структуре можно разделить на 5 подгрупп: 2,6-диокси-4-метил-п-алкоксибензилпиримидины; 2-оксиметил-4-метил-5-п-алкоксибензил-6-окси-пиримидины; 2,4-диметил-5-п-алкоксибензил-6-окси-пиримидины; 2-п-алкоксибензил-4-амино-6-хлор-пиримидины; 2-п-алкоксибензил-4-амино-5-ацетамидо-6-окси-пиримидины.

Методика. Токсичность и противоопухолевая активность соединений изучалась по уже описанному методу [10]. Эти препараты не растворяются в воде, поэтому подопытным животным внутрибрюшинно вводились их суспензии, приготовленные ex tempore на 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. В химиотерапевтических опытах использованы белые беспородные крысы и мыши с перевивными саркомами 45, М-1, 37 и асцитной карциномой Эрлиха. В течение терапевтических опытов, а также при определении токсичности препаратов животные находились на смешанной диете в обычных лабораторных условиях.

Всего проведено 253 опыта на 1100 мышах и 850 крысах. Полученные цифровые данные подвергнуты статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера [9]. Формулы препаратов и результаты экспериментов представлены в табл. 1 и 2.

Следует отметить, что все препараты в токсических дозах через 12—24 час. вызывают тонико-клонические судороги и гибель животных. Переносимые же дозы у мышей не вызывают видимых токсических явлений или существенного исхудания. Анализ и сравнение результатов показывает, что между изученными препаратами имеется много общего.

Таблица 1

Токсичность и противоопухолевая активность 2,6-диокси-4-метил-5-п-алкоксибензил-2-оксиметил-4-метил-5-п-алкоксибензил-6-окси-,2,4-диметил-5-п-алкоксибензил-6-окси-пиримидинов

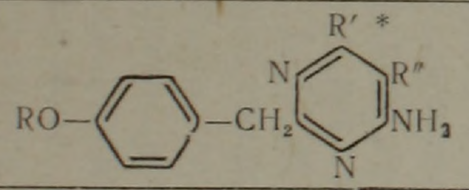
№ препарата	R	R'	Токсичность для мышей: $ДЛ_{100}$, мг/кг	ССД, мг/кг	МПД, мг/кг	Противоопухолевая активность: доза, мг/кг	крысы: С—45 Т %	крысы: С—М-1 Т %	доза, мг/кг	мыши: С—37 Т %	мыши: асцит Эрлиха
1	OH	CH_3	400	350	300	50	0	+	150	0	0
2	OH	C_2H_5	500	400	300	50	±	+	150	0	0
3	OH	C_3H_7	900	750	600	50	0	+	150	0	0
4	OH	изо-C_3H_7	500	400	300	50	+	0	150	0	0
5	OH	C_4H_9	900	750	600	50	+	0	150	0	0
6	$HOCH_2$	CH_3	600	450	300	50	+	+	150	0	0
7	$HOCH_2$	C_2H_5	900	750	600	50	+	±	150	0	0
8	$HOCH_2$	C_3H_7	900	750	600	50	+	+	150	0	0
9	$HOCH_2$	изо-C_3H_7	800	700	600	50	+	0	150	0	0
10	$HOCH_2$	C_4H_9	1000	900	800	50	+	0	150	0	0
11	$HOCH_2$	изо-C_4H_9	800	600	400	50	+	0	150	0	0
12	CH_3	CH_3	555	444	275	50	+	0	150	0	0
13	CH_3	C_2H_5	833	666	500	50	+	0	150	0	0
14	CH_3	C_3H_7	1000	833	666	50	+	0	150	0	0
15	CH_3	изо-C_3H_7	833	666	500	50	+	0	150	0	0
16	CH_3	C_4H_9	1000	833	666	50	+	0	150	0	0
17	CH_3	изо-C_4H_9	1000	833	500	50	+	0	150	0	0

Условные обозначения: $ДЛ_{100}$ — абсолютно смертельная доза; ССД — средняя смертельная доза; МПД — максимально переносимая доза; С — саркома; Т % — процент торможения роста опухоли; 0 — отсутствие эффекта; ± — достоверное торможение роста опухоли до 30%; + — торможение роста опухоли на 30—59%.

* N должен быть внутри кольца.

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность 2-п-алкоксибензил-4-амино-6-хлор- и 2-п-алкоксибензил-4-амино-5-ацетамидо-6-окси-пиримидинов

№ препарата				Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность					
								крысы			мыши	
	R	R′	R″	$ДЛ_{100}$, мг/кг	ССД, мг/кг	МПД, мг/кг	доза, мг/кг	С—45 Т %	С—М-1 Т %	доза, мг/кг	С—37 Т %	асцит Эрлиха
18	CH_2	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
19	C_2H_5	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
20	C_3H_7	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
21	изо-C_3H_7	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
22	C_4H_9	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
23	изо-C_4H_9	OH	H	1500	1250	1000	50	+	+	150	0	0
24	CH_3	Cl	$NHCOCH_3$	500	400	300	50	+	±	150	0	0
25	C_2H_5	Cl	$NHCOCH_3$	500	450	400	50	+	0	150	0	0
26	C_3H_7	Cl	$NHCOCH_3$	600	500	450	50	0	+	150	0	0
27	изо-C_3H_7	Cl	$NHCOCH_3$	500	450	400	50	0	+	150	0	0
28	C_4H_9	Cl	$NHCOCH_3$	600	500	400	50	+	+	150	0	0
29	изо-C_4H_9	Cl	$NHCOCH_3$	500	450	400	50	±	+	150	0	0

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

* N и NH_2 должны быть внутри кольца.

Почти во всех подгруппах при увеличении углеродной цепи алкокси-группы алкоксибензильного радикала токсичность соединений закономерно ослабляется (ср. соед. №№ 6, 12 и 24 с остальными препаратами данных подгрупп). Кроме того, в большинстве случаев соединения, содержащие изо-алкоксильные группы в молекуле, по токсичности превосходят аналоги, содержащие нормальную углеродную цепь (ср. соед. № 4 с 3, № 9 с 8, № 11 с 10, № 15 с 14, № 27 с 26 и № 29 с 28), за исключением 2-п-алкоксибензил-4-амино-6-хлор-пиримидинов (соед. № 18—23), одинаково токсичных.

Однако между этими препаратами имеются и некоторые различия. Так, МПД препаратов I подгруппы (соед. № 1 — 5) в среднем составляет 420 мг/кг, II (соед. № 6—11) —550 мг/кг, III (соед. № 12—17) —518 мг/кг, IV (соед. № 18—23) —1000 мг/кг и V (соед. № 24—29) —391 мг/кг. Не трудно заметить, что наиболее токсичными являются 2-п-алкоксибензил-4-амино-5-ацетамидо-6-окси-пиримидины, а наименее токсичными—2-п-алкоксибензил-4-амино-6-хлор-пиримидины. По противоопухолевым свойствам также между изученными соединениями имеются как некоторые сходства, так и различия.

Из 2,6-диокси-4-метил-5-п-алкоксибензилпиримидинов (соед. № 1—5) рост саркомы 45 умеренно (на 30—59%) угнетают только изопропокси- (соед. № 4) и бутокси- (соед. № 5) производные, а на саркому М-1 аналогично действуют препараты, содержащие в молекуле метокси- (соед. № 1), этокси- (соед. № 2) и пропокси- (соед. (№ 3) радикалы. В отношении мышиных опухолевых штаммов препараты как этой подгруппы, так и остальных активности не проявляют (см. таблицы). Препараты II подгруппы (соед. № 6—11) отличаются от I тем, что во II положении пиримидинового кольца вместо ОН-группы содержат оксиметильную группу. От такого незначительного видоизменения структуры токсичность соединений существенно не изменяется, но умеренная активность в отношении саркомы 45 (в отличие от соединений I подгруппы) появляется у всех представителей 2-оксиметил-4-метил-5-п-алкоксибензил пиримидинов. По действию же на саркому М-1 эти препараты почти не отличаются от предыдущих.

Дальнейшая замена оксиметильной группы метильной почти не изменяет противоопухолевых свойств полученных препаратов (соед. № 12—17), если не считать, что, в отличие от препаратов первых двух подгрупп, рост саркомы М-1 не угнетает ни один из 2,6-диметил-5-п-алкоксибензил-6-окси-пиримидинов (ср. соед. № 12—17 с № 1—11).

Все 2-п-алкоксибензил-4-амино-6-хлорпиримидины (соед. № 18—23) на 30—50% угнетают рост как саркомы 45, так и М-1, хотя по токсичности уступают всем изученным соединениям. Замена атома хлора этих соединений ОН-группой и внесение ацетамидного остатка в цикл пиримидина значительно повышает токсичность препаратов (соед. № 24—29) и ухудшает результаты химиотерапевтического опыта (см. таблицу).

Обобщая приведенные данные, можно сказать, что изученные 29 производных алкоксибензилпиримидина по токсичности и противоопухо-

левой активности во многом напоминают ранее исследованные свои аналоги [1, 2, 4, 5]. При изучении токсичности препаратов наблюдались закономерности, которые были выявлены нами и в предыдущих исследованиях, а именно при увеличении углеродной цепи алкокси-группы алкоксибензильного радикала токсичность соединений закономерно ослабляется, и в большинстве случаев соединения, содержащие изо-алкоксильные группы в молекуле, по токсичности превосходят аналоги, содержащие нормальную углеродную цепь.

Кроме того, исследованные производные алкоксибензилпиримидина, подобно ранее изученным [1, 2, 4, 5], на мышиные опухоли не действуют, а в отношении крысиных опухолевых штаммов проявляют лишь умеренную противоопухолевую активность. Представляет интерес изучение новых производных алкоксибензилпиримидина с активными цитотоксическими группами в молекуле.

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

Поступило 10.III 1972 г.

Բ. Տ. ՊԱՐԻՐՋԱՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ֆ. Հ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՉԱՉՈՅԱՆ

ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ ՀԱԿԱՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ամփոփում

Ուսումնասիրված է ալկօքսիբենզիլպիրիմիդինի 29 նոր ածանցյալների թունականությունը և հակաուռուցքային հատկությունները, որոնց ըստ քիմիական կառուցվածքի կարելի է բաժանել 5 ենթախմբի.

1. 2,6-դիօքսի-4-մեթիլ-5-պ-ալկօքսիբենզիլպիրիմիդիններ։

2. 2-օքսիմեթիլ-4-մեթիլ-5-պ-ալկօքսիբենզիլպիրիմիդիններ։

3. 2,4-դիմեթիլ-5-պ-ալկօքսիբենզիլ-6-օքսի-պիրիմիդիններ։

4. 2-պ-ալկօքսիբենզիլ-4-ամինո-5-ացետամիդո-6-օքսի-պերիմիդիններ։

5. 2-պ-ալկօքսիբենզիլ-4-ամինո-6-քլոր-պիրիմիդիններ։

Քիմիաթերապևտիկ փորձերը անց է կացվել սարկոմա 45, Մ-1, 37 և Էրլիխի ասցիտային ուռուցք ունեցող սպիտակ ոչ ցեղային մկների ու առնետների վրա։ Ապացուցվել է, որ ալկօքսիբենզիլպիրիմիդինի ածանցյալների զանազան կառուցվածքային փոփոխությունները զգալի չափով փոխում են նրանց թունականությունը։ Ալկօքսիբենզիլ ռադիկալի ածխածնային շղթայի երկարացումը հանգեցնում է ստացվող միացությունների թունականության օրինաչափ նվազեցման։ Մոլեկուլում իզո-ալկօքսի խումբ պարունակող միացությունները մեծ մասամբ ավելի թունավոր են, քան նորմալ ածխածնային շղթայով նույնատիպ պրեպարատները։ Ուսումնասիրված միացությունները օգտագործված մկնային ուռուցքների վրա չեն ազդում, իսկ առնետների ուռուցքների նկատմամբ

հանդես են բերում չափավոր ճնշիչ ազդեցություն (աճի ճնշում 30—50% սահմաններում)։

Փորձարկած միացությունների քիմիական կառուցվածքի և նրանց հակաուռուցքային ակտիվության միջև որևէ կապ չի հաստատված։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ароян А. А., Мелик-Оганджанян Р. Г., Гарибджанян Б. Т.* и *Степанян Г. М.* Арм. хим. журнал, XXI, 10, 1968.
2. *Ароян А. А., Крамер М. С., Гарибджанян Б. Т.* и *Степанян Г. М.* Арм. хим. журнал, XXII, 7, 1969.
3. *Ароян А. А., Мелик-Оганджанян Р. Г.* Арм. хим. журнал, XXIV, 11, 1971.
4. *Гарибджанян Б. Т.* В кн. Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей, 219, Рига, 1968.
5. *Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М.* Биологический журнал Армении, XXII, 1, 1969.
6. *Крамер М. С.* и *Ароян А. А.* Арм. хим. журнал, XXIII, 1, 1970.
7. *Крамер М. С., Воскерчян С. Г.* и *Ароян А. А.* Арм. хим. журнал, XXIII, 9, 1970.
8. *Мелик-Оганджанян Р. Г., Ароян А. А.* Арм. хим. журнал. XXII, 6, 1969.
9. *Романовский В. И.* В кн. Применение математической статистики в опытном деле. М.—Л., 1947.
10. *Чернов В. А.* В кн. Методы экспериментальной химиотерапии. 294, М., 1959.