

Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН, Г. М. СТЕПАНЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ ДИЭТИЛЕНИМИДОВ АЛКОКСИБЕНЗИЛПИРИМИДИЛ АМИДОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

Изучена токсичность и противоопухолевая активность 18 препаратов из группы диэтиленимидов алкоксибензилпиримидил амидофосфорных кислот. Установлена выраженная антибластическая активность большинства соединений в отношении крысиных опухолевых штаммов. Диэтиленимиды 2,4-диметилпиримидил-5-(п-изопропоксибензил)- и 5-(п-бутоксибензил)-6-амидофосфорных кислот тормозят рост саркомы М-1 на 60—79%, а саркомы 45 и карциносаркомы Уокера—на 95—98%.

Нашими предыдущими исследованиями [1, 2, 4, 6, 7] было показано, что среди различных производных алкоксибензилпиримидина имеются препараты, обладающие некоторой противоопухолевой активностью в эксперименте. Хотя, по токсичности эти соединения значительно отличаются друг от друга, по противоопухолевым свойствам они в основном идентичны. На мышинных опухолевых штаммах (асцит Эрлиха, саркома 37) изученные производные алкоксибензилпиримидина противоопухолевой активности не проявляют, а на крысиных (саркомы 45, М-1), их противоопухолевая активность не превышает 50—60%.

Исходя из данных литературы о том, что использование пиримидинового ядра в качестве носителя цитотоксических этилениминных групп приводит к получению высокоэффективных противоопухолевых препаратов [5, 10, 13—15], в секторе гетероциклических соединений № 2 ИТОХ АН АрмССР был осуществлен синтез новых соединений, где в качестве носителя этилениминных групп были использованы производные алкоксибензилпиримидина [3, 8, 9]. В настоящем сообщении приводятся результаты изучения токсичности и противоопухолевой активности 18 таких препаратов, представляющих собой диэтиленимиды алкоксибензилпиримидил амидофосфорных кислот.

Материал и методика. Токсичность и противоопухолевую активность препаратов определяли по ранее описанному методу [12]. Эти соединения, подобно своим предшественникам, не растворимы в воде, исходя из чего испытываемые дозы их вводили в виде суспензии, приготовленной на 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. Токсичность препаратов изучена на интактных белых беспородных мышах при однократном внутрибрюшинном введении, а химиотерапевтические опыты проведены на животных с перенесенными саркомами 45, М-1, карциносаркомой Уокера 256, асцитной карциномой Эрлиха, саркомой 37. Подопытные животные находились в обычных лабораторных условиях на смешанной диете. (Всего проведено 196 опытов с использованием 795 мышей и 680 крыс). Полученные данные подвергнуты статистической обработке по методу Стюдента-Фишера [11]. Вычислены вероятная ошибка средней величины и критерий достоверности (α) разницы средних величин контрольной и опытной групп.

Результаты и обсуждение. Изучение соединения по химической структуре можно разделить на 3 подгруппы: диэтиленимидазы 2-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорных кислот; диэтиленимидазы-4-метил-5-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-2-амидофосфорных кислот; диэтиленимидазы 2,4-диметилпиримидил-5-(п-алкоксибензил)-6-амидофосфорных кислот.

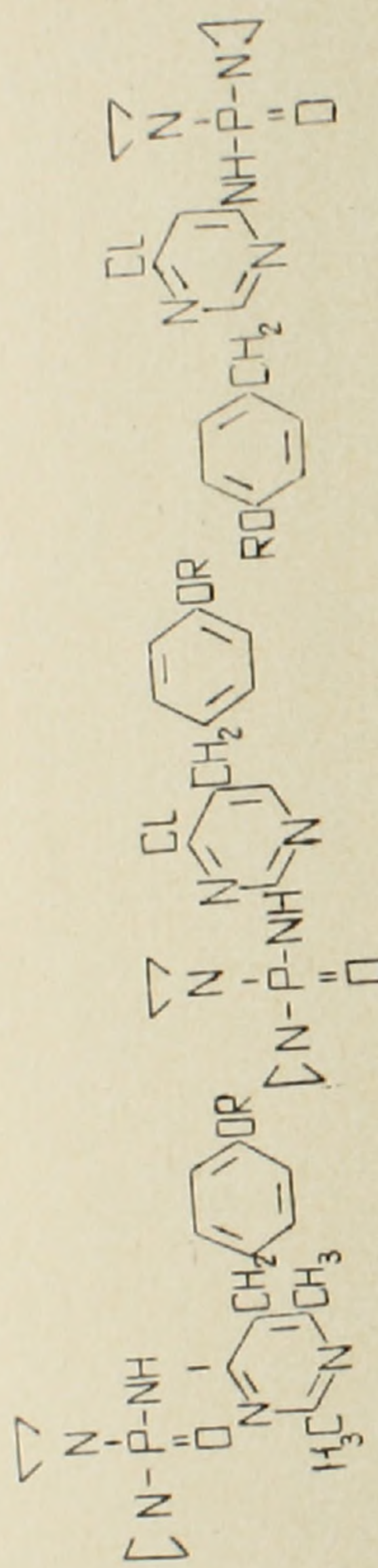
Формулы препаратов и данные их биологического изучения обобщены в представленной таблице.

Следует отметить, что препараты в токсических дозах действуют аналогичным образом. Начиная со вторых суток после их введения у животных отмечается общее угнетение, взъерошивание кожи, замедление и затруднение движений. Гибель наступает через 2—5 суток и сопровождается тонико-клоническими судорогами. При вскрытии погибших животных отмечается характерная картина отравления алкилирующими противоопухолевыми препаратами, в частности выраженное истощение, значительное уменьшение размеров селезенки, вилочковой железы и малокровие внутренних органов. Переносимые дозы соединений у мышей не вызывают видимых токсических явлений или существенного исхудания. При однократном внутрибрюшинном введении наиболее токсичными оказались препараты №№ 13—18, наименее токсичными—№№ 1—6, а соединения №№ 7—12 по токсичности занимают промежуточное положение. Так, МПД диэтиленимидазов-2-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорных кислот (соед. №№ 1—6) в среднем составляет 466 мг/кг, диэтиленимидазов-4-метил-5-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-2-амидофосфорных кислот (соед. №№ 7—12)—250 мг/кг, а диэтиленимидазов 2,4-диметилпиримидил-5-(п-алкоксибензил)-6-амидофосфорных кислот (соед. №№ 13—18)—216 мг/кг). Анализ таблицы показывает также, что удлинение углеродной цепи алкокси группы алкоксибензильного радикала или получение препаратов, содержащих изо-алкоксильные группы в молекуле, не приводит к закономерным изменениям токсичности препаратов, как это нами ранее было установлено [1, 2, 4, 6, 7] для большинства алкоксибензилпиримидинов.

Химиотерапевтические опыты показали, что изученные соединения по противоопухолевым свойствам отличаются друг от друга. При лечении крыс с перевивной саркомой 45 препараты I подгруппы (соед. №№ 1—6) угнетали рост опухоли на 30—59% ($\alpha > 0,95$). Аналогичное действие они оказывали на саркому М-1. Правда, здесь опухоль оказалась резистентной к лечебному действию препарата № 1, но зато препарат № 3 угнетал ее рост на 60—79%. Наибольшую чувствительность к диэтиленимидам 2-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорных кислот проявляла карциносаркома Уокера 256. Двумя препаратами этой подгруппы (соед. №№ 2 и 6) удается угнетать рост опухоли на 30—59%, тремя соединениями (№№ 3, 4, 5)—на 80—95%, а при применении диэтиленимида 2-(п-метоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорной кислоты (соед. № 1) было достигнуто угнетение роста ее на 96—98%.

Т а б л и ц а

Сводные данные о токсичности и противоопухолевой активности диэтиленимидов 2-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-, 4-метил-5-(п-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-2- и 2,4-диметилпиримидил-5- (п-алкоксибензил)-6-амидофосфорных кислот

Формула	№ препарата	R	Токсичность для мышей			Противоопухолевая активность						
			ДЛ ₁₀₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	доза, мг/кг	крысы			доза, мг/кг	мыши	
							С-45 Т %	С М-1 Т %	КС Уокера Т %		асцит Эрлиха Т %	С-37 Т %
	1	CH ₃	750	500	450	50	+	0	++++	150	0	0
	2	C ₂ H ₅	750	600	500	50	+	+	+	150	0	0
	3	C ₃ H ₇	750	500	400	50	+	++	+++	150	0	0
	4	C ₃ H ₇ изо	900	800	600	50	+	+	+++	150	0	0
	5	C ₄ H ₉	750	500	400	50	+	+	+++	150	0	0
	6	C ₄ H ₉ изо	1250	750	600	50	+	+	+	150	0	0
	7	CH ₃	400	300	200	50	+	+	+	50	0	0
	8	C ₂ H ₅	500	400	300	50	++	+	±	50	0	0
	9	C ₃ H ₇	500	400	300	50	+	+	+	50	0	0
	10	C ₃ H ₇ изо	400	300	200	50	+	++	++	50	0	0
	11	C ₄ H ₉	450	350	300	50	+	0	+	50	0	0
	12	C ₄ H ₉ изо	300	250	200	50	+	++	±	50	0	0
	13	CH ₃	300	200	100	50	+	++	+	50	0	0
	14	C ₂ H ₅	500	400	300	50	++++	+	+++	50	0	0
	15	C ₃ H ₇	500	400	300	50	++++	++	+	50	0	0
	16	C ₃ H ₇ изо	300	200	100	50	++++	++	++++	50	0	0
	17	C ₄ H ₉	500	400	300	50	++++	++	++++	50	0	0
	18	C ₄ H ₉ изо	300	250	200	50	+	+++	++	50	0	0

Условные обозначения: ДЛ₁₀₀ — абсолютно смертельная доза; ДЛ₅₀ — средняя доза; МПД — максимально переносимая доза; С — саркома; КС — карциносаркома; Т % — процент торможения роста опухоли; 0 — отсутствие эффекта; ± — торможение роста опухоли до 30%; + — от 30 до 59%; ++ — от 60 до 79%; +++ — от 80 до 95%; ++++ — свыше 95%.

Препараты II подгруппы (соед. №№ 7—12) по действию на саркомы 45 и М-1 мало отличаются от предыдущих соединений, а на карциносаркоме Уокера 256 они проявляют значительно слабую активность (таблица). Наибольшая противоопухолевая активность выявлена при испытании диэтиленимидов 2,4-диметилпиримидил-5-(п-алкоксибензил)-6-амидофосфорных кислот (соед. №№ 13—18). Так, соединения №№ 13 и 18 угнетают рост саркомы 45 на 30—59%, №№ 14 и 15 на 80—95%, а №№ 16 и 17 на 96—98%. При лечении крыс с саркомой М-1 почти все препараты данной подгруппы на 60—79% угнетают рост опухоли. Исключение составляют соединения №№ 14 и 18. Первое из них на этом штамме действует несколько слабее (коэффициент торможения = 30—59%), а второе, наоборот, сильнее (коэффициент торможения = 80—95%). Ощутимые результаты были получены и при лечении животных с карциносаркомой Уокера 256, причем, как и на саркоме 45, наибольшую активность (торможение роста свыше 95%) проявляют соединения, содержащие изопропокси- (№ 16) и бутокси- (№ 17) радикалы в алкоксибензильной группе. Противоопухолевую активность на этом штамме опухоли проявляют также все остальные соединения подгруппы, причем соединения №№ 13 и 15 угнетают рост опухоли на 30—59%, № 18—на 60—79%, № 14—на 80—95%.

Из представленной таблицы следует, что изученные соединения в отношении использованных мышинных опухолей противоопухолевой активности не обнаруживают, и в этом аспекте они не отличаются от ранее изученных своих предшественников [1, 2, 4, 6, 7].

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно сказать, что токсичность и противоопухолевая активность испытанных соединений зависят как от положения диэтиленимида амидофосфорной кислоты и алкоксибензильной группы (у 2-го, 4-го, 5-го или 6-го атома углерода пиримидинового цикла), так и от количества и положения других заместителей (Cl, CH₃).

Наиболее активными в противоопухолевом отношении оказались диэтиленимиды 2,4-диметилпиримидил-5-(п-алкоксибензил)-6-амидофосфорных кислот, которые одновременно обладали относительно большей токсичностью. Однако как эти препараты, так и все остальные изученные соединения (№№ 1—12) менее токсичны, чем известные в литературе активные противоопухолевые препараты сходной структуры. Так, например, МПД испытанных препаратов в среднем составляет 310 мг/кг, в то время когда у диэтиленимидов 2-, 4- или 5-пиримидиламидофосфорных кислот (содержащих атомы Cl- или CH₃-группы) он в среднем составляет 70 мг/кг [5, 10, 14]. Однако большинство изученных диэтиленимидов алкоксибензилпиримидил амидофосфорных кислот по противоопухолевой активности в эксперименте несколько уступает своим аналогам, не содержащим алкоксибензильную группу. Последние почти все, без исключения, в опытах на крысах и мышах дают отчетливый, а в отношении отдельных штаммов значительный антибластический эффект [5, 10, 14].

Тем не менее среди вновь синтезированных соединений имеются препараты, которые по действию на крысные опухоли ничем не отличаются от известных в литературе высокоэффективных противоопухолевых соединений. В частности, заслуживают внимания диэтиленимиды 2,4-диметилпиримидил-5-(п-изопропоксибензил- и 5-(п-бутоксibenзил)-6-амидофосфорных кислот (соед. №№ 16 и 17), которые тормозят рост саркомы М-1 на 60—79%, а саркомы 45 и карциносаркомы Уокера—95—98%. Эти препараты заслуживают дальнейшего изучения.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 13.VII 1972 г.

Բ. Տ. ԳԱՐԻԲԺՅԱՆԻ, Զ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻԼ ԱՄԻԴՖՈՍՖՈՐԱԹԹՈՆԵՐԻ
ԴԻԷԹԻԼԵՆԻԴԻՆԵՐԻ ՀԱԿԱՌՈՒԹՈՒՅՔԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է 18 ալկոքսիբենզիլպիրիմիդիլ ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների թունականությունը և հակաուռուցքային հատկությունները: Նրանց պայմանականորեն կարելի է բաժանել 3 ենթախմբի.

1. 2-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-բլորպիրիմիդիլ-4-ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների:

2. 5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4-մեթիլ-6-բլորպիրիմիդիլ-2-ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների:

3. 5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-2,4-դիմեթիլպիրիմիդիլ-6-ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների:

Պրեպարատների թունականությունը ուսումնասիրված է սպիտակ ոչ ցեղային մկների մոտ միանվագ, ներորոգվայնային ներարկման պայմաններում, իսկ բուժման փորձերն իրագործվել են սարկոմաներ 45, Մ—1, 37, Ուոկերի կարցինոսարկոմա և էրլիխի ասցիտային ուռուցք պատվաստած կենդանիների վրա:

Առաջին ենթախմբի միացությունների մաքսիմալ տանելի դոզան միջին հաշվով կազմում է 466 մգ/կգ, երկրորդինը—250 մգ/կգ, երրորդինը—216 մգ/կգ: Ալկոքսի խմբի ածխածնային շղթայի երկարացումը կամ իզոալկոքսի խումբ պարունակող միացությունների ստացումը, պրեպարատների թունականության զգալի փոփոխություններ չի առաջացնում: Փորձարկված միացությունների մեծ մասն առնետների ուռուցքային շտամների վրա թողնում են զգալի ճնշող ազդեցություն, իսկ մկների ուռուցքների վրա դրանցից ոչ մեկը չի ազդում: 5-(պ-իզոպրոպոքսիբենզիլ) և 5-(պ-բուտոքսիբենզիլ)-2,4-դիմեթիլպիրիմիդիլ-6-ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդները ընկճում են սարկոմա Մ—1-ի աճը 60—79%, իսկ սարկոմա 45-ի, Ուոկերի կարցինոսարկոմայի աճը 95—98%:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ароян А. А., Мелик-Оганджанян Р. Г., Гарибджанян Б. Т. и Степанян Г. М. Арм. хим. журнал, 21, 10, 1968.
2. Ароян А. А., Крамер М. С., Гарибджанян Б. Т. и Степанян Г. М. Арм. хим. журнал, 22, 7, 1969.
3. Ароян А. А., Крамер М. С. Арм. хим. журнал, 24, 2, 1971.
4. Гарибджанян Б. Т. В кн. Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей. 219, Рига, 1968.
5. Гарибджанян Б. Т., Чернов В. А. Мат-лы конф. по пробл. применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, посвящ. 80-летию со дня рождения проф. А. А. Кронтовского, Л., 104, 1966.
6. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, 22, 1, 1969.
7. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. А., Арсенян Ф. Г., Чачоян А. А. Биологический журнал Армении, 26, 1, 1973.
8. Крамер М. С. Автореф. канд. дисс. Ереван, 1971.
9. Мелик-Оганджанян Р. Г., Ароян А. А. Арм. хим. журнал, 22, 7, 1969.
10. Минакова С. М., Чернов В. А. В кн. Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей. 257, Рига, 1968.
11. Романовский В. И. В кн. Применение математической статистики в опытном деле. М.—Л., 1947.
12. Чернов В. А. В кн. Методы экспериментальной химиотерапии. 357, Медгиз, 1971.
13. Чернов В. А., Сергисевская С. И., Кропачева А. А. Фармакология и токсикология, 4, 1956.
14. Чернов В. А., Гарибджанян Б. Т. Фармакология и токсикология, 3, 1965.
15. Hendry J., Homer R. F. J. Chem. Soc. London, 2, 328, 1952.