

Г. М. СТЕПАНЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН

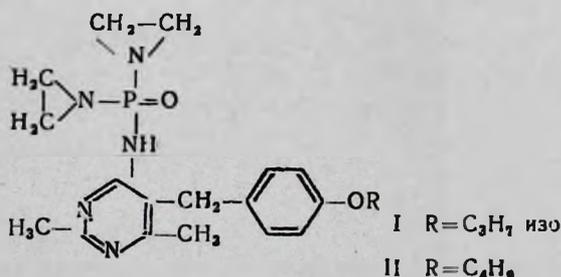
ТОКСИЧНОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ДВУХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ГРУППЫ ДИЭТИЛЕНИМИДОВ АЛКОКСИБЕНЗИЛПИРИМИДИЛ АМИДОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

Изучалась токсичность и противоопухолевая активность диэтиленимидов 2,4-диметил-5-/*п*-изопропоксибензил/- и 5-/*п*-бутоксibenзил/пиримидил-6-амидофосфорных кислот (соед. I и II).

Указанные вещества по сравнению с фосфемидом значительно менее токсичны и относительно слабо кумулируют в организме. В отношении крысиных опухолевых штаммов соединения I и II проявляют равную с фосфемидом противоопухолевую активность, однако они не угнетают рост асцитных опухолевых штаммов и, кроме того, в значительной степени теряют активность при пероральном применении.

Предыдущие наши исследования [1—4], а также данные литературы [5—8] свидетельствуют о том, что при использовании пиримидинового ядра в качестве носителя цитотоксических этиленимидных групп получают высокоэффективные противоопухолевые препараты. Исходя из этого, в секторе № 2 Института тонкой органической химии АН АрмССР был осуществлен синтез соединений, где в качестве носителя этиленимидных групп были использованы различные производные алкоксибензилпиримидина [9—12], из которых большинство сами по себе обладали противоопухолевыми свойствами [13—17]. Предварительное экспериментальное изучение показало, что вновь синтезированные соединения проявляют выраженную антибластическую активность [1].

Представлялось интересным более глубокое исследование двух наиболее активных препаратов указанной группы—диэтиленимидов 2,4-диметил-5-/*п*-изопропоксибензил/- и 5-/*п*-бутоксibenзил/пиримидил-6-амидофосфорных кислот (соед. I и II соответственно).



В настоящей работе представлены результаты изучения токсичности препаратов, широты и спектра противоопухолевого их действия.

Материал и методика. Токсичность препаратов изучалась в опытах на белых беспрородных мышах обоего пола весом 18—20 г при однократном и многократном (6 раз)

внутрибрюшинном введении. Оба препарата не растворимы в воде, поэтому их вводили в виде взвеси, приготовленной ex tempore на 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. Определялись ЛД₁₀₀, ЛД₅₀ и МПД препаратов [18], и также индекс кумуляции [J ктд] токсического их действия [19].

Химиотерапевтические опыты проводились на крысах и мышях с перевязываемыми спухлыми (саркома 45, М-1, 37, 180, Арм-2, карциносаркома Уокера 256, карцинома Герена, лимфосаркома Плисса, лейкоз Швеца и асцитная опухоль Эрлиха) по ранее описанному методу [2]. Препараты в основном испытывали в МПД; кроме этого, на саркоме 45 и карциносаркоме Уокера 256 определяли химиотерапевтический индекс (J кт) [19].

Всего нами использовано 580 крыс и 270 мышей. Материал подвергался статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера [18]. Для химиотерапевтических опытов вычислялась вероятная ошибка средней величины и критерий достоверности (α) разницы средних величин контрольной и опытной групп.

Результаты и обсуждение. Данные о токсичности и кумулятивных свойствах препаратов I и II приведены в табл. 1. Для сравнения представлены также результаты изучения токсичности известного противоопухолевого препарата фосфемид [20].

Таблица 1

Токсичность препаратов I и II

Препарат	Число введений	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	МПД, мг/кг	J ктд
I	1	316	250 (212—295)	158	11
	6	210	160 (121—198)	103	
II	1	513	360 (318—407)	218	7
	6	307	225 (192—263)	160	
Фосфемид	1	125		40	42
	6	25		15	

Оба препарата по сравнению с фосфемидом менее токсичны. Относительно токсичным из них является препарат I, и это, вероятно, можно связать с изо-алкокси группой его молекулы, поскольку аналогичные соединения, содержащие изо-алкоксильные радикалы в пиримидиновом цикле в большинстве случаев по токсичности превосходят своих аналогов с нормальной углеродной цепью [13—17].

Эти препараты отличаются между собой и по кумулятивным свойствам, причем менее токсичные из них (II) по сравнению со своим аналогом и фосфемидом меньше кумулирует в организме в 1,5 и 6 раз соответственно. Во всех случаях смерть животных от токсических доз наступила через 1—5 суток после их применения. За этот период постепенно развиваются общее угнетение, потеря аппетита, взъерошивание кожи, замедление и затруднение движений, т. е. характерная картина отравления известными противоопухолевыми препаратами из группы этиленимина. При вскрытии погибших мышей отмечались значительное истощение, малокровие внутренних органов, некоторое уменьшение размеров селезенки и вилочковой железы. Переносимые дозы соединений у мышей не вызывают видимых токсических явлений или заметно го исхудания.

Противоопухолевая активность. Проведенные химиотерапевтические эксперименты показали, что испытуемые препараты способны тормозить рост ряда экспериментальных опухолей, причем по противоопухолевым свойствам они мало отличаются друг от друга. Так, препараты I и II тормозили рост саркомы 45 на 96—98%, карциносаркомы Уокера 256—на 95—99%, карциномы Герена—на 50—80%, саркомы М-1—на 72—75%, лимфосаркомы Плисса—на 60—85%, лейкоза Швеца—почти на 80%, саркомы Арм-2—на 70—90% (табл. 2).

Таблица 2

Противоопухолевая активность препаратов I и II в опытах на крысах и мышках с различными перевиваемыми опухолями (внутрибрюшинное введение)

Штамы опухоли	Препарат	Число опытов	Количество животных	Доза, мг/кг	T%	K _p , %	Достоверность (2)
Саркома 45	I	3	48	50	96	-4	>0,99
	II	4	58	40	98	-10	>0,99
Карциносаркома Уокера 256	I	6	76	50	99	-9	>0,99
	II	7	100	50	97	+6	>0,99
Карцинома Герена	I	2	32	40	57	-4	>0,95
	II	2	36	40	80	-6	>0,95
Саркома М-1	I	1	16	50	72	-18	>0,95
	II	1	16	50	78	-14	>0,95
Лимфосаркома Плисса	I	1	18	50	64	+2	>0,95
	II	1	18	40	85	-4	>0,95
Лейкоз Швеца	I	1	18	50	80	-4	>0,95
	II	1	18	40	83	-2	>0,95
Саркома Арм-2	I	1	18	50	74	+5	>0,95
	II	1	18	40	93	-7	>0,95
Саркома 37 асцит	I	2	32	25	0		
	II	2	32	25	0		
Асцитная карцинома Эрлиха	I	2	32	25	0		
	II	3	48	25	0		
Саркома 180 Крокера	I	1	18	50	87	-10	>0,95
	II	1	18	50	62	-1	>0,95

Условные обозначения: T%—% торможения роста опухоли; K_p—коэффициент роста со знаком (+) указывает на большую прибавку в весе или на меньшее похудание, со знаком (-)—на меньшую прибавку в весе животных подопытной группы или на большее их похудание за время опыта по сравнению с контролем.

Следует отметить, однако, что четыре из семи использованных крысиных опухолей (саркома 45, карцинома Герена, лимфосаркома Плисса и саркома Арм-2) проявляют относительно большую чувствительность к препарату II. В отношении саркомы 180 Крокера противоопухолевая активность препаратов достигает 60—80%, а в отношении асцитных опухолей (саркома 37 и асцитная опухоль Эрлиха) эти соединения не проявляют активности. При изучении зависимости терапевтической активности препаратов от применяемой дозы на саркоме 45 и карциносаркоме Уокера 256 установлена большая широта их терапевтического действия (табл. 3 и 4).

Таблица 3
Противоопухолевая активность препаратов I и II на саркоме 45 в зависимости от дозы

Препарат	Доза, мг/кг	Вес опухоли, г		T ⁰ / ₀	Изменение веса животных, г		K _p , %	J _{HT} *
		опыт	контроль		опыт	контроль		
I	50	$\frac{0,4 \pm 0,08}{10,5 \pm 1,3}$		96	$\frac{-7}{-25}$		-4	10
	50	$\frac{0,42 \pm 0,2}{10,3 \pm 0,6}$		96	$\frac{+5,7}{+15,0}$		-2	
	30	$\frac{3,6 \pm 0,34}{10,3 \pm 0,6}$		65	$\frac{+14,0}{+15,0}$		+5	
	10	$\frac{5,6 \pm 0,4}{10,3 \pm 0,3}$		45	$\frac{+21,0}{+15,0}$		+9	
	5	$\frac{6,6 \pm 0,32}{10,3 \pm 0,6}$		36	$\frac{+16,0}{+15,0}$		+11	
II	50	$\frac{0,1 \pm 0}{4,6 \pm 0,6}$		98	$\frac{-12,0}{-10,0}$		-3	8
	40	$\frac{0,22 \pm 0,26}{10,5 \pm 1,3}$		98	$\frac{0}{+25}$		-10	
	20	$\frac{2,7 \pm 0,34}{10,0 \pm 0,9}$		72	$\frac{+8}{0}$		+7	
	10	$\frac{3,44 \pm 0,8}{10,0 \pm 0,9}$		65	$\frac{+2,5}{0}$		+6	
	5	$\frac{4,75 \pm 0,6}{10,0 \pm 0,9}$		52	$\frac{+4,0}{0}$		+7	

* Химиотерапевтический индекс. Остальные условные обозначения те же, что и в табл. 2.

Наилучшие результаты достигаются при применении препаратов в дозах 40—50 мг/кг, причем существенного токсического влияния на организм животных в опытах не отмечено. Со снижением дозы противоопухолевая активность препаратов постепенно ослабляется, однако при 8—10-кратном снижении максимально переносимых доз достоверное торможение роста опухолей еще имеет место.

Таким образом, химиотерапевтический индекс обоих препаратов (отношение максимально переносимой дозы к минимально эффективной дозе) на саркоме 45 и карциносаркоме Уокера 256 составляет 8—10. Противоопухолевая активность этих препаратов в отношении указанных двух штаммов крысиных опухолей определялась также при их пероральном применении, и было установлено значительное снижение этого эффекта. Так, угнетение роста саркомы 45 и карциносаркомы Уокера 256 при пероральном применении препаратов I и II составляло 35—45%.

Таблица 4

Противоопухолевая активность препаратов I и II на карциносаркоме Уокера
256 в зависимости от дозы

Препарат	Доза, мг/кг	Вес опухоли, г $\frac{\text{опыт}}{\text{контроль}}$	Т%,	Изменение веса животных, г $\frac{\text{опыт}}{\text{контроль}}$	Кр, %	Лхт
I	50	$\frac{0,46 \pm 0,2}{46,0 \pm 2,0}$	99	$\frac{+ 8,1}{-40,0}$	-9	10
	50	$\frac{0,21 \pm 0,01}{42,0 \pm 4,5}$	99	$\frac{+ 6,0}{+40,0}$	+9	
	40	$\frac{10,4 \pm 1,4}{34,3 \pm 1,6}$	70	$\frac{- 1,0}{+24,0}$	0	
	30	$\frac{8,5 \pm 0,4}{41,0 \pm 1,9}$	81	$\frac{+ 4,0}{+42,0}$	-5	
	10	$\frac{18,5 \pm 0,66}{41,0 \pm 1,9}$	54	$\frac{+18,0}{+42,0}$	+2	
	5	$\frac{27,6 \pm 1,1}{41,0 \pm 1,9}$	32	$\frac{+21,0}{+42,0}$	-2	
II	50	$\frac{0,8 \pm 0,12}{31,0 \pm 3,5}$	97	$\frac{+ 8,0}{+18,0}$	+6	10
	40	$\frac{0,3 \pm 0,1}{41,0 \pm 1,9}$	99	$\frac{- 4,5}{+41,8}$	-2	
	20	$\frac{10,5 \pm 0,6}{41,0 \pm 1,9}$	74	$\frac{+12,5}{+41,8}$	+1	
	10	$\frac{19,5 \pm 0,7}{41,0 \pm 1,9}$	52	$\frac{+ 2,7}{+41,8}$	+6	
	5	$\frac{26,4 \pm 0,9}{41,0 \pm 1,9}$	36	$\frac{+39,0}{+41,8}$	+8	

Условные обозначения те же, что и в табл. 2.

Полученные результаты показывают, что препараты I и II в отношении крысиных опухолевых штаммов и саркомы 180 мышей проявляют выраженную противоопухолевую активность. В этом аспекте они не только не уступают известному противоопухолевому препарату фосфемиду, но даже выгодно отличаются от него по химиотерапевтическим индексам. Эти препараты несколько отличаются от фосфемиды по спектру противоопухолевого действия. Известно, что фосфемид проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении как крысиных, так и мышинных опухолей, в особенности асцитных штаммов [2], в то время как препараты I и II на использованных асцитных штаммах (саркома 37 и асцитная опухоль Эрлиха) противоопухолевой активности не проявляют.

Таким образом, исследованные нами диэтиленимидазы—2,4-диметил-5-(п-изопропоксibenзил)- и 5-(п-бутоксibenзил) пиримидил-6-амидо-

фосфорных кислот—по сравнению с фосфемидом менее токсичны и меньше кумулируют в организме.

Указанные препараты проявляют выраженную антибластическую активность в отношении ряда экспериментальных опухолевых штаммов, причем в отношении солидных опухолевых штаммов они проявляют аналогичную с фосфемидом активность, однако в отличие от последнего на асцитные опухоли не действуют. Отрицательным свойством этих соединений можно считать также значительное снижение их антибластической эффективности при пероральном применении, тем более что оба они не растворимы в воде.

Представляет интерес синтез и биологическое изучение новых аналогов диэтиленимидов алкоксибензилпиримидил амидофосфорных кислот.

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

Поступило 28.XII 1976 г.

2. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻՔԱՆՅԱՆ

ԱԿԿՕՔՍԻԲՆԻՋԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻԼ ԱՄԻԴՈՑՈՍՅՈՐԱԹՔՈՒՆՆԵՐԻ
ԴԻԷԹԻԼԵՆԻՄԻԴՆԵՐԻ ԽՄԲԻՑ ԵՐԿՈՒ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՌՈՒՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՀԱԿԱՆՈՒՈՒՑՔՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է 2,4-դիմեթիլ-5(-պ-իզոպրոպօքսիբենզիլ) և 5-(պ-բու-թօքսիբենզիլ) պիրիմիդիլ ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների (I, II) թունահանությունը և հակաուռուցքային ակտիվությունը:

Պրեպարատների թունահանությունը հետազոտվել է սպիտակ ոչ ցեղային մկների մոտ, ներորովայնային ներարկման պայմաններում, իսկ դեղաբուժական փորձերը իրազործվել են սարկոմաներ 45, Մ—1, Արմ—2, 180, 37, Ուրկերի կարցինոսարկոմա, Գերենի կարցինոմա, Պլիսի լիմֆոսարկոմա, Շվեցի լեյկոզ և էրլիսի ասցիտային ուռուցք պատվաստված կենդանիների մոտ:

Պարզվել է, որ համեմատաբար ավելի թունավոր է I միացությունը, սակայն երկուսն էլ 3—4 անգամ պակաս թունավոր են և 4—6 անգամ քիչ են կոմոլպացվում օրգանիզմում, քան հայտնի հակաուռուցքային պրեպարատ ֆոսֆեմիդը:

Առնետների ուռուցքային շտամների վրա նշված միացությունները հանդես են բերում ֆոսֆեմիդին հավասար հակաուռուցքային ակտիվություն, բայց տարբերվում են վերջինից իրենց ավելի լայն դեղաբուժական ազդեցութայամբ ($ԴՃԼ=8-10$):

Մկների ասցիտային ուռուցքների վրա I և II միացությունները, ի տարբերություն ֆոսֆեմիդի, ակտիվություն չեն ցուցաբերում:

Նշված միացությունների per os օգտագործումը զգալիորեն իջեցնում է նրանց հակաուռուցքային ակտիվությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, 26, 6, 27, 1973.
2. Чернов В. А., Гарибджанян Б. Т. Фармакол. и токсикол., 3, 340, 1965.
3. Чернов В. А., Гарибджанян Б. Т. Мат-лы конф. по проблеме применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины, посвящ. 80-летию со дня рождения проф. А. А. Кронтовского, 104, Л., 1966.
4. Чернов В. А., Гарибджанян Б. Т., Володарская С. М. Мат-лы конф. по применению пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины, 102, Л., 1963.
5. Минакова С. М., Чернов В. А. Мат-лы I Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных новообразований, 257, Рига, 1968.
6. Чернов В. А. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований, М., 1964.
7. Чернов В. А., Сергиевская С. И., Кропачева А. А. Фармакол. и токсикол., 4, 30, 1956.
8. Hendry J., Homer R. F. J. Chem, soc. 2, 238, 1952.
9. Ароян А. А., Крамер М. О. Арм. хим. журн. 24, 10, 918, 1971.
10. Ароян А. А., Мелик-Оганджанян Р. Г. Арм. хим. журн., 24, 6, 525, 1971.
11. Крамер М. С., Ароян А. А. Арм. хим. журн., 23, 3, 268, 1970.
12. Мелик-Оганджанян Р. Г., Ароян А. А. Арм. хим. журн., 22, 7, 623, 1969.
13. Ароян А. А., Крамер М. С., Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Арм. хим. журн. 22, 7, 617, 1969.
14. Ароян А. А., Мелик-Оганджанян Р. Г., Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Арм. хим. журн., 21, 10, 868, 1968.
15. Гарибджанян Б. Т. Мат-лы I Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных новообразований, 219, Рига, 1968.
16. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, 21, 1, 21, 1969.
17. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г., Чачоян А. А. Биологический журнал Армении, 26, 1, 25, 1973.
18. Бегельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
19. Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. 357, М., 1971.
20. Чернов В. А., Грушина А. А., Литкина Л. Г. Фармакол. и токсикол., 1, 102, 1963