

А. Л. МНДЖОЯН, Н. П. ЛЕБЕДИНСКАЯ, С. Г. КАРАГЕЗЯН

## О ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГРУПП УРЕТАНОВ

Несмотря на то, что за последние годы в клинике рака нашел широкое применение ряд противораковых химиотерапевтических средств, относящихся к различным группам химических соединений, проблема лекарственной терапии злокачественных новообразований еще далека от разрешения.

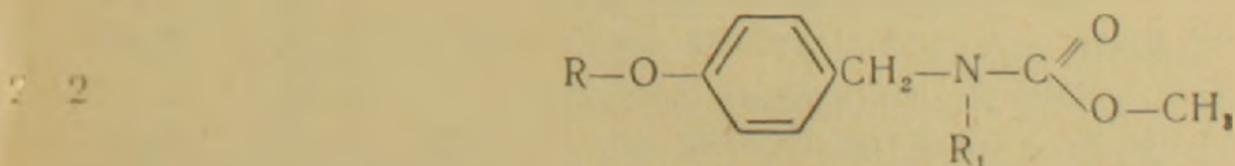
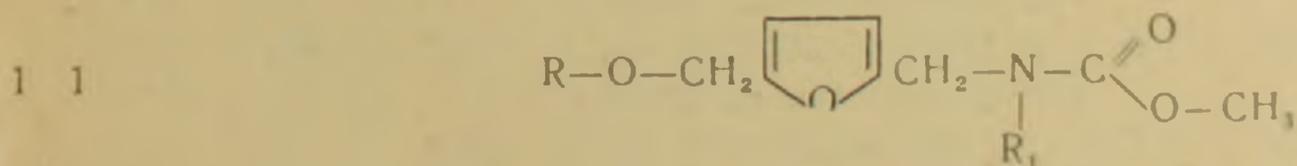
Дальнейшие изыскания эффективных противораковых препаратов идут по двум направлениям:

1) Синтез новых химических соединений; и 2) дальнейшее изучение и усовершенствование уже известных и применяемых в клинике рака веществ. К таким препаратам, обладающим определенной активностью против некоторых форм злокачественных опухолей, относится уретан (этилуретан) и его немногие производные [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

В Институте тонкой органической химии АН АрмССР был предпринят синтез новых производных уретана с целью изучения их биологических свойств и отбора активных противораковых препаратов.

### Материалы и методика

Нами были изучены 12 метиловых эфиров алкил-5-алкоксиметилфурфурил-2-карбаминовых кислот [8] и 16 метиловых эфиров алкил-алкоксибензилкарбаминовых кислот [9] с общими формулами:



В первой группе препаратов значение радикала R меняется от метила до бутила, а во второй — от метила до амила, включая их изопродукты. А радикал R в обеих группах равняется метилу и этилу.

Вначале изучались токсические свойства испытуемых препаратов. Токсичность проверялась на белых мышах весом 18—20 г. Препараты вводились внутривенно в 0,5 мл голодного агара (0,4%), так как все они представляли собой густые жидкости, нерастворимые в воде. В остром опыте препараты вводились однократно, в хроническом — в течение 10—12 дней. После того, как были найдены LD<sub>100</sub>, LD<sub>50</sub> и максимальные пере-

носимые дозы для каждого препарата, изучалось их противоопухолевое действие на двух перевиваемых мышинных штаммах — асцитной карциноме Эрлиха (подкожный вариант) и лимфосаркоме ЛИО-1. В нескольких случаях была использована саркома 45 крыс и в одном случае — мышинная саркома Крокера. Введение препаратов начиналось на 4—7 день после перевивки опухоли. В опытах со штаммом ЛИО-1 терапия начиналась через сутки после перевивки. Препараты вводились животным внутрибрюшинно в максимальной переносимой дозе ежедневно в течение 10—12 дней мышам и 20—21 дней крысам.

Через каждые 5 дней опухоли подопытных и контрольных животных измерялись в трех направлениях. В конце опыта животные забивались, опухоли вылущивались, измерялись и взвешивались. Конечной оценкой эффективности препарата служил процент торможения роста опухоли, вычисленный по формуле:

$$T\% = \frac{V_k - V_0}{V_k} \times 100,$$

Таблица 1  
Результаты исследования 1 группы препаратов

R	R <sub>1</sub>	LD <sub>50</sub> мг/кг	Доза в мг/кг	Штамм опухоли	% тор- можения	Критерий достовер- ности
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	640	10	Лимфосаркома ЛИО-1	40	0,957
				Опухоль Эрлиха	37	0,925
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	500	10	Лимфосаркома ЛИО-1	40	0,923
				Опухоль Эрлиха	36	0,862
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	1500	75	Лимфосаркома ЛИО-1	0	0,964
				Опухоль Эрлиха	36	
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	1500	300	Лимфосаркома ЛИО-1	65	0,999
				Опухоль Эрлиха	24	0,669
				Саркома Крокера	25	0,780
Саркома 45	0					
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	1000	5	Лимфосаркома ЛИО-1	55	0,978
				Опухоль Эрлиха	22	0,872
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	870	5	Лимфосаркома ЛИО-1	20	0,927
				Опухоль Эрлиха	0	
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	750	10	Лимфосаркома ЛИО-1	—42	0,872
				Опухоль Эрлиха	—40	0,901
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	870	10	Лимфосаркома ЛИО-1	—60	0,870
				Опухоль Эрлиха	—40	0,938
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	500	50	Лимфосаркома ЛИО-1	30	0,975
				Опухоль Эрлиха	32	0,791
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1350	250	Лимфосаркома ЛИО-1	35	0,893
				Опухоль Эрлиха	20	0,822
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	870	4	Лимфосаркома ЛИО-1	0	0,507
				Опухоль Эрлиха	0	
iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	870	5	Лимфосаркома ЛИО-1	12	0,667
				Опухоль Эрлиха	30	

Где  $V_k$  — средний вес опухолей в контроле,  $V_o$  — средний вес опухолей в опыте.

Достоверность полученного процента торможения определялась по формуле Стьюдента.

В табл. 1 представлены результаты исследования I группы препаратов, имеющих в своей формуле фурановое кольцо. Как видим, токсичность препаратов различна. Это различие особенно заметно, если сравнить максимальные переносимые дозы в хронических опытах. Наиболее токсичными при длительном введении оказались препараты №№ 5, 6, 11, 12, где ра-

Таблица 2

Результаты исследования II группы препаратов

R	R <sub>1</sub>	LD <sub>50</sub> мг/кг	Доза мг/кг	Штамм опухоли	% тор- можения	Критерий достовер- ности	
CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	250	5	Лимфосаркома ЛИО-1	14		
		1000	200	Опухоль Эрлиха	8		
				Саркома 45	—23		
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	500	50	Лимфосаркома ЛИО-1	16	0,789	
		2000	400	Опухоль Эрлиха	0		
				Саркома 45	—50		
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2000	300	Лимфосаркома ЛИО-1	47	0,997	
				Опухоль Эрлиха	38		0,991
				Саркома Крокера	0		
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	1500	50	Лимфосаркома ЛИО-1	11		
				Опухоль Эрлиха	—15		
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	1000	100	Лимфосаркома ЛИО-1	63	0,961	
		2000	300	Опухоль Эрлиха	27	0,972	
				Саркома 45	37	0,901	
iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	1650	50	Лимфосаркома ЛИО-1	47	0,925	
				Опухоль Эрлиха	13		
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	1000	100	Лимфосаркома ЛИО-1	36	0,846	
				Опухоль Эрлиха	15	0,755	
iC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	640	50	Лимфосаркома ЛИО-1	30	0,789	
				Опухоль Эрлиха	24	0,789	
CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1750	65	Лимфосаркома ЛИО-1	28	0,565	
				Опухоль Эрлиха	47	0,965	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2400	50	Лимфосаркома ЛИО-1	14	0,848	
				Опухоль Эрлиха	—28		
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2450	100	Лимфосаркома ЛИО-1	44	0,958	
				Опухоль Эрлиха	23	0,669	
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2500	100	Лимфосаркома ЛИО-1	28	0,888	
				Опухоль Эрлиха	—20		
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2400	100	Лимфосаркома ЛИО-1	65	0,986	
				Опухоль Эрлиха	24	0,753	
iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2400	100	Лимфосаркома ЛИО-1	—13		
					0		
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	900	50	Лимфосаркома ЛИО-1	—25	0,925	
				Опухоль Эрлиха	32		
iC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1400	100	Лимфосаркома ЛИО-1	23	0,890	
				Опухоль Эрлиха	36		

дикал R равен бутилу и изобутилу. Наименее токсичными были препараты № 4 и № 10, где R изопропил.

Активность препаратов в отношении подкожного варианта опухоли Эрлиха равна или ниже таковой уретана. При испытании на опухоль ЛИО-1 наиболее интересным оказался препарат № 4, который дал процент торможения несколько выше уретана. (Этилуретан в дозе 500 мг/кг дал торможение на опухоли Эрлиха 50, на ЛИО-1 — 25—38%).

В опытах с веществами № 7 и № 8 обнаружена стимуляция роста опухолей Эрлиха и ЛИО-1 (отрицательное значение коэффициента торможения). Опыты с этими препаратами повторялись неоднократно и во всех случаях получена значительная стимуляция.

В табл. 2 представлены результаты исследования II группы препаратов, имеющих в своей формуле бензойное кольцо. В целом эта группа оказалась менее токсичной, чем первая. Противоопухолевое действие большинства препаратов этой группы ниже, чем у уретана. Только два препарата № 5 и 13 ( $R-C_4H_9$ ,  $R_1-C_2H_5$ ) при действии на штамм ЛИО-1 вызвали торможение больше 50%. Здесь также была обнаружена стимуляция роста опухолей, в одном случае значительная (препарат № 2).

### В ы в о д ы

1. Из 28 исследованных препаратов наибольшее противоопухолевое действие обнаружено у препарата № 4 первой группы (метилловый эфир метил-5-изопропоксиметилфурфурил-2-карболиновой кислоты) и у препаратов № 5 и № 13 второй группы (метилловые эфиры метил-п-бутоксibenзил и этил-п-бутоксibenзилкарболиновых кислот).

2. Все препараты оказались более токсичными, чем этилуретан.

3. Наиболее активные препараты по своему противоопухолевому действию приблизительно равны действию этилуретана.

Институт тонкой  
органической химии  
АН АрмССР

Поступило 31.VII 1962 г.

Ա. Լ. ՄՆԶՅՈՅԱՆ, Ն. Պ. ԼԵԲԵԴԻՆՍԿԱՅԱ, Ս. Գ. ԿԱՐԱԳԵՅԱՆ

ՈՒՐԵՏԱՆԻ ԽՄԲԻ ՈՐՈՇ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՔԱՂՅԿԵՂԱՅԻՆ  
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՇՈՒՐՁ

### Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հակաքաղցկեղային նոր դեղանյութեր ստեղծելու նպատակով Հայկական ՍՍՌ Գիտությունների ակադեմիայի նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզվել և բիոլոգիական հետազոտության են ենթարկվել ալկիլ-5-ալկոքսի մեթիլ ֆուրֆուրիլ-2-կարբամինոթթուների 12 և ալկիլ-Ո-ալկոքսիրենզիլկարբամինոթթուների 16 մեթիլային էսթերները:

Սպիտակ մկներին վրա սուր և քրոնիկ փորձերի ընթացքում ուսումնասիր-

վել են պրեպարատների տոքսիկ հատկությունները: Միացությունների հակա-  
ուռուցքային ազդեցությունն ուսումնասիրվել է մկնային երկու շտամների՝  
էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի (ենթամաշկային վարիանտ) և լիՈ-1  
լիմֆոսարկոմայի վրա: Որոշ դեպքերում օգտագործվել է նաև սարկոմա-45  
առնետային շտամը:

Պրեպարատների փորձարկումը կատարվել է ընդունված մեթոդիկայով:

Միացությունների մաքսիմալ դոզաները ներմուծվում էին կենդանիներին  
ներորոժայնային ճանապարհով: Պրեպարատների հակաուռուցքային հատկու-  
թյունները համեմատվել են էթիլ ուրետանի ազդեցության հետ՝ նույն շտամ-  
ների վրա:

Ուսումնասիրված 28 միացություններից հակաքաղցկեղային ազդեցու-  
թյունն առավել արտահայտված է առաջին խմբի № 4 և երկրորդ խմբի № 5  
ու № 13 պրեպարատների մոտ: Իրենց ակտիվությամբ այդ պրեպարատները  
նման են էթիլ ուրետանին, սակայն վերջինից տարբերվում են ավելի բարձր  
տոքսիկականությամբ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Владос Х. Х., Юровская И. И., Шамшина Е. В., Шведский Б. П., Те-  
рапевтический архив, т. XXI, 6, стр. 78—85, 1949.
2. Кассирский И. А., Клиническая медицина, т. 28, 11, стр. 11—21, 1950.
3. Виноградская М. А., Врачебное дело, 9, стр. 787—790, 1952.
4. Дульцин М. С., Клиническая медицина, 8, стр. 31—43, 1956.
5. Huggins C., Sung T. J., Jones R., Science 106, 147—148, 1947.
6. Harrington W. J., Moloney W. C., Cancer N. Y., 3, 253—271, 1950.
7. Haines R. D. and Powell W. N., Chem. abstr., 48:4091, 1954.
8. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Папаян Г. Л., Известия АН АрмССР  
(хим. науки), т. XI, 66, стр. 6, 1958.
9. Мнджоян А. Л., Бабиан Н. А., Известия АН АрмССР (хим. науки), т. XI,  
5, стр. 351—355.