

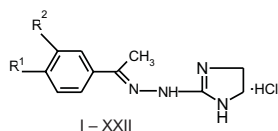
ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА. XXX. СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ИМИДАЗОЛИНИЛ-2-ГИДРАЗОНА 4-АМИЛОКСИ-3-НИТРОАЦЕТОФЕНОНА И РОДСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения, Ереван

Изучены противоопухолевые свойства 2-имидазолинил-2-гидразонов ацетофенонов с различными заместителями в бензольном кольце. Выявлена высокая противоопухолевая активность 2-имидазолинил-2-гидразона 4-амилокси-3-нитроацетофенона, что указывает на целесообразность его дальнейшего исследования.

Ранее были синтезированы 2-имидазолинил-2-гидразоны замещенных ацетофенонов, среди которых 2-имидазолинил-2-гидразоны 4-пропокси- и 4-этокси(пропокси)-3-хлорацетофенона вызывали умеренное, но длительное повышение артериального давления [1].

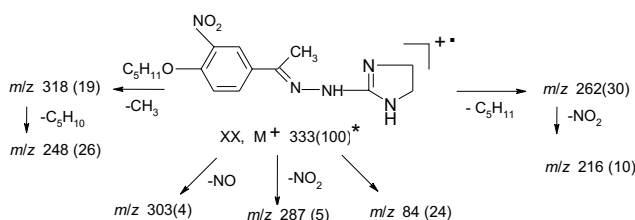
В представленной работе изучены токсичность и противоопухолевая активность гидразонов I – XXII.



I: R¹ = Cl, R² = H; II: R¹ = Br, R² = H; III: R¹ = NO₂, R² = H;
 IV: R¹ = CH₃O, R² = H; V: R¹ = CH₃O, R² = Cl; VI: R¹ = C₃H₇O, R² = Cl; VII:
 R¹ = CH₃O, R² = Br; VIII: R¹ = C₃H₇O, R² = Br;
 IX: R¹ = 2-CH₃O, R² = 5-Br; X: R¹ = CH₃O, R² = NO₂; XI: R¹ = C₃H₇O, R² = NO₂;
 XII: R¹ = C₄H₉O, R² = NO₂; XIII: R¹ = C₅H₁₁O, R² = H;
 XIV: R¹ = C₆H₁₃O, R² = H; XV: R¹ = H₂N, R² = H; XVI: R¹ = CH₃CONH, R² = H;
 XVII: R¹ = H₂N, R² = NO₂; XVIII: R¹ = H₂N, R² = Br;
 XIX: R¹ = CH₃CONH, R² = NO₂; XX: R¹ = C₃H₁₁O, R² = NO₂;
 XXI: R¹ = C₆H₁₃O, R² = NO₂; XXII: R¹ = 2-C₃H₁₁O, R² = 5-Br.

Имидазолинилгидразоны получены взаимодействием гидройодида 2-гидразино-2-имидазолина с замещенными ацетофенонами в присутствии эквимольного количества этилата натрия. Основания переведены в гидрохлориды [1 – 3].

Молекула имидазолинилгидразона неустойчива к электронному удару [3]. На примере XX изучен распад синтезированных гидразонов, который протекает с элиминированием метильного радикала, NO, NO₂, алкильной группы от M⁺. При разрыве =N–NH–связи положительный заряд фиксируется на гетероциклическом остатке (ион с массовым числом 84).



* В скобках указана интенсивность пика иона в % от интенсивности максимального пика.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектр снят на спектрофотометре “Specord UR-20” в вазелиновом масле. ПМР-спектр снят на приборе “Varian T-60” (внутренний эталон ТМС). Масс-спектр снят на спектрометре МХ-1320 с прямым вводом вещества в ионный источник при температуре на 30 – 40 °С ниже температуры плавления образца. ТСХ проведена на

пластинках “Silufol UV-256” в системе растворителей *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4:1,5:5. Проявление УФ-светом. Данные элементного анализа для С, Н, N, Cl удовлетворяют вычисленным значениям.

2-Имидазолинил-2-гидразон 4-амилокси-3-нитроацетофенона (XX). К этилату натрия, приготовленному из 0,23 г (0,01 г-ат) натрия и 10 мл абсолютного этанола добавляют 2,3 г (0,01 моль) йодгидрата 2-гидразино-2-имидазолина [4] и затем при перемешивании добавляют 2,5 г (0,01 моль) 4-амилокси-3-нитроацетофенона [5]. Смесь нагревают на водяной бане в течение 1 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 2,2 г XX (66 %), т. пл. 209 – 210 °С. R_f 0,43.

Гидрохлорид XX. В суспензию 3,3 г (0,01 моль) гидразона XX в 20 мл абсолютного метанола пропускают ток сухого хлористого водорода до кислой реакции на конго и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают. Получают 3,4 г гидрохлорида XX (93,4 %), т. пл. 231 – 232 °С, R_f 0,74.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3250, 3130(NH), 1665 (C=N), 1620, 1575 (CH=CH), 1540, 1332 (NO₂), 1265 (C–O–C). ПМР-спектр (пиридин-d₅) δ, м. д.: протоны бензольного кольца — 8,46д (1H, J 2 Гц), 8,00д-д (1H, J₁ 2 Гц, J₂ 8 Гц), 6,06 д (1H, J 8 Гц), 4,00 т (2H, OCH₂), 3,43 с (4H, –CH₂–CH₂), 2,50 с (3H, CH₃), 2,0 – 0,60 м (9H, C₄H₉).

Экспериментальная фармакологическая часть

Острую токсичность и противоопухолевую активность изучали по общепринятым методам [6, 7].

Таблица 1
Токсичность и противоопухолевая активность гидразонов I – XII

Соединение	Токсичность, мг/кг		Противоопухолевая активность		
	ЛД ₁₀₀	МПД	Доза, мг/кг	С-45, Т %	P
I	150	80	15	0	
II	160	95	15	0	
III	240	185	24	33	= 0,05
IV	160	120	16	0	
V	230	170	23	0	
VI	450	260	45	0	
VII	390	220	39	0	
VIII	340	200	34	28	> 0,05
IX	460	230	46	34	= 0,05
X	150	90	15	27	> 0,05
XI	280	120	28	27	> 0,05
XII	450	220	45	34	= 0,05

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность гидразонов XIII – XXII

Соединение	Токсичность, мг/кг		Доза, мг/кг	Противоопухолевая активность					
	ЛД ₁₀₀	МПД		С-45		Лейкоз Швеца		Доза, мг/кг	La, УПЖ*
				T, %	P	T, %	P		
XIII	150	100	8	63	<0,05	0	10	0	
XIV	300	200	20	51	<0,05	30 = 0,05	30	0	
XV	40	20	2	52	<0,05	30 = 0,05	4	0	
XVI	100	75	5	30	= 0,05	0	10	33	
XVII	300	200	15	30	= 0,05	35 = 0,05	30	33	
XVIII	350	200	20	0		44 = 0,05	25	20	
XIX	300	200	15	36	= 0,05	32 = 0,05	30	0	
XX	500	300	30	60	<0,05	53 < 0,05	50	35	
XXI	450	250	25	58	<0,05	50 < 0,05	35	28	
XXII	500	250	25	49	= 0,05	0	35	0	

* Увеличение продолжительности жизни в %.

Токсичность веществ определяли на белых беспородных мышцах обоего пола массой 18 – 20 г при однократном внутрибрюшинном (в/б) введении. Для каждого соединения были установлены абсолютно смертельная (ЛД₁₀₀) и максимально переносимая (МПД) дозы.

Изучение противоопухолевой активности проводили на мышцах и крысах с перевиваемыми опухолями: саркомой 45, карциносаркомой Уокера (КСУ), лейкозом Швеца, асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) и гемоцитобластозом La. Для гидразона XX дополнительно использовали ряд других экспериментальных моделей: саркома 180, лимфосаркома Плисса и аденокарцинома молочной железы (Ca-755).

В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутрибрюшинно ежедневно мышам в течение 6 – 8, а крысам — 8 дней в дозах, составляющих 1/10 – 1/20 от ЛД₁₀₀. Подопытные и контрольные группы состояли из 8 – 10 животных.

Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера [8].

Химиотерапевтические опыты на саркоме 45 показали, что в ряду гидразонов I – XII только 4-нитро-, 2-метокси-5-бром- и 4-бутокси-3-нитроацетофеноны (соединения III, IX, XII) при внутрибрюшинном введении проявляют слабую противоопухолевую активность (табл. 1).

Большинство гидразонов XIII – XXII в терапевтических дозах проявляет умеренную противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 и лейкоза Швеца (табл. 2). В опытах с гемоцитобластозом La слабое терапевтическое действие (УПЖ = 28 – 35 %) оказывают лишь гидразоны XVI, XVII, XX, XXI, содержащие в структуре ацетиламино- и нитрогруппу. В опытах с КСУ и АКЭ исследуемые вещества не проявляют противоопухолевой активности, за исключением соединений XVII и

Таблица 3

Спектр противоопухолевого действия гидразона XX

Штамм опухоли	Путь введения	Доза, мг/кг	Торможение роста опухоли			
			T %	P	Кр, %	УПЖ, %
Саркома 45	в/б	30	60	< 0,05	– 1,1	
Саркома 45	п/о	30	55	< 0,05	+ 0,2	
КСУ	в/б	30	56	< 0,05	– 0,2	
КСУ	п/о	30	46	< 0,05	+ 13,2	
Лейкоз Швеца	в/б	30	81	< 0,05	– 2,7	
Лимфосаркома Плисса	в/б	30	86	< 0,05	– 9,6	
Саркома 180	в/б	50	81	< 0,05	– 5,0	
Ca-755	в/б	50	58/36*	< 0,05		
АКЭ	в/б	50				60

* Торможение роста опухоли спустя 7 дней после последней инъекции вещества (отдаленный эффект соединения).

XX, которые угнетали рост данных опухолей на 45 – 60 %.

Наряду с умеренной противоопухолевой активностью в отношении саркомы 45 и КСУ соединение XX обнаруживает высокую эффективность в опытах с лейкозом Швеца, лимфосаркомой Плисса и саркомой 180, а также умеренное ингибирующее действие на рост АКЭ и гемоцитобластоза La (табл. 3). В опытах с Ca 755 оно проявляет определенную противоопухолевую активность непосредственно после окончания курса лечения животных (T % = 58), а в отдаленные сроки его эффективность несколько снижается (T % = 36). При пероральном (п/о) применении соединения XX в основном сохраняет противоопухолевую активность на саркомах 45 и КСУ (табл. 3).

Обобщая полученные результаты можно заключить, что при синтезе новых противоопухолевых средств в ряду гидразонов перспективно введение в их структуру 4-алкокси-3-нитрофенильного, в частности, 4-амилокси-3-нитрофенильного радикала.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Ароян, Р. А. Ароян, Л. А. Кцоян, М. А. Ирадян, *Арм. хим. журн.*, **29**(8), 695 – 699 (1976).
2. М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, В. П. Акопян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **14**(1), 49 – 55 (1980).
3. М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, А. А. Овагимян и др., *ВИНИТИ «Депонированные научные работы»*, N208, с. 111 (1989).
4. M. Brugger, F. Korte, *Lieb. Ann.*, **761**, 112 (1972).
5. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Степанян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(2), 22 – 24 (1991).
6. В. А. Чернов, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 357 – 403.
7. *Экспериментальная оценка активности противоопухолевых препаратов в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
8. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Зинатне, Рига (1959).

Поступила 05.02.07

IMIDAZOLE DERIVATIVES. XXX. ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-IMIDAZOLINYL-2-HYDRAZONE OF 4-AMYLOXY-3-NITROACETOPHENON AND RELATED COMPOUNDS

M. A. Iradyan, H. N. Aroyan, G. M. Stepanyan, F. G. Arsenyan, and B. T. Garibdzhanian

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

The antitumor properties of 2-imidazoliny-2-hydrazones of acetophenones with various substituents in the benzene ring have been studied. A high activity of 2-imidazoliny-2-hydrazone of 4-amyloxy-3-nitroacetophenone is revealed, which points to the expediency of its further investigation.