

## CERCETĂRI ASUPRA UNOR NOI COMPUȘI POTENȚIAL-CITOSTATICI DIN SERIA ETIL-URETANULUI

F. Găgiu, C. Daicoviciu, Gh. Csávássy, U. Binder, C. Drăghici,  
E. Banu, Gh. Vrejoiu

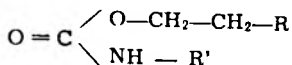
Considerat drept medicamentul de elecție în tratamentul mielomului multiplu, efectul etiluretanului în leucemia cronică este asemănător celui produs de iradiații și azotiperite, deși mai puțin energetic (1, 2).

Cornman (3) arată că s-au întreprins numeroase experiențe pe materiale biologice foarte variate, pe culturi de țesuturi animale și vegetale, pentru a putea explica mecanismul prin care etiluretanul își desfășoară efectul antimitotic (4), fără a se ajunge la precizarea acestui mecanism.

Cercetările au demonstrat totuși, că substanța blochează diviziunea celulară fără a influența în mod apreciabil consumul minim de oxigen. Aceasta a lăsat să se presupună că medicamentul împiedică într-un anumit fel metabolismul acidului nucleic, probabil inhibind o fosfokinază încă neidentificată (5).

Studiindu-se și alți derivați uretanici, s-a stabilit că omologii superiori ai etiluretanului au efecte antimitotice însemnate (3, 6—9).

Cele prezentate mai sus, lipsa de medicamente eficiente cu specificitate în tratamentul leucemiei precum și posibilitățile chimice neexploatate în clasa uretanilor, ne-au condus pe baza concepției lui Cavallini (10, 11) semnalată de altfel și de alți autori (12—14), la extinderea cercetărilor în această clasă, prin sintetizarea și testarea (15—16) compușilor haloacetiți, ce au drept moleculă suport etiluretanul și răspund următoarei formule chimice de structură:



în care R — H, Cl

iar R' — —CO—CH<sub>2</sub>Cl, —CO—CH<sub>2</sub>Br, —CO—CH<sub>2</sub>I, —CO—CHCl<sub>2</sub>

După cum se vede în tabelul sinoptic 1, s-au grefat etiluretanului și β-clor-etiluretanului (în scopul potențării activității substanțelor de plecare) grupările haloacetil, prezentate de literatură ca potențial citostatice (17) și re-marcate de noi cu ocazia unor lucrări anterioare, privind sinteza și testarea unor noi compuși potențial-citostatici haloacetați, cu molecule suport diferite (18—23).

Tabelul nr. 1.

Nr. crt.	Denumirea compusului	R	R'
I.	N—monocloracetiluretan	H	—CO—CH <sub>2</sub> Cl
II.	N—monobromacetiluretan	H	—CO—CH <sub>2</sub> Br
III.	N—moniodacetiluretan	H	—CO—CH <sub>2</sub> I
IV.	N—dicloracetiluretan	H	—CO—CHCl <sub>2</sub>
V.	N—monocloracetil—β—cloracetiluretan	Cl	—CO—CH <sub>2</sub> Cl
VI.	N—dicloracetil—β—cloracetiluretan (25)	Cl	—CO—CHCl <sub>2</sub>

#### Partea experimentală

a) Obținerea etiluretanului și a β-clor-etiluretanului (24) s-a efectuat conform datelor din literatură.

b) Condensarea cu halogenurile de acizi, pentru obținerea cloracetil-derivaților:

Se refluxează timp de două ore în 30 ml benzen anhidru 0.1 mol. etiluretan sau β-clor-etiluretan cu 0.11 mol. clorură de monoclor. respectiv de diclor-acetil (25). Se elimină benzenul. iar reziduiul se reia după răcire. cu soluție 5% de CO<sub>2</sub>HNa. până la pH—7. După filtrare și uscare se recrystalizează din solvent adecvat. (Tabel nr. 2).

c) Obținerea iodacetil-derivaților:

Se menține sub reflux 5 ore, în etanol absolut derivatul monocloracetilat respectiv. cu iodură de potasiu raport 1:1.5 p. Se îndepărtează 3/4 din solvent, se răcește, se filtrează, cind se recrystalizează din solvent adecvat. (Tabel nr. 2.)

#### Determinări biologice

După ce în prealabil activitatea mitodepresivă a unora dintre compuși s-a urmărit pe meristeme radiculare de *Triticum vulgare* Vill. (15) s-a trecut la studiul farmacologic pe celula animală, care a constat din:

1. Stabilirea dozei maxime tolerate pe animale purtătoare de tumori.
2. Spectrul antitumoral pe carcinosarcomul Walker 256 la șobolani.
3. Efectul leucopenizant.

Tabelul nr. 2.

Nr. crt.	Formula brută și gr. mol.	P. T. °C și solvent de recristalizare	Rand %	N %	
				Calculat	Găsit
I.	$C_5H_8ClNO_7$ 165.57	129 etanol 96 %	85	8.45	8.37
II.	$C_5H_8BrNO_7$ 210.02	119 etanol 40%	47	6.66	6.51
III.	$C_5H_8INO_7$ 257.02	100 apă	43	5.44	5.32
IV.	$C_5H_7Cl_2NO_7$ 200.02	98 apă	70	7.00	6.89
V.	$C_5H_7Cl_2NO_7$ 200.02	137 apă	68	7.00	6.92
VI.	$C_5H_6Cl_3NO_3$ 234.46	85 apă	64	5.97	6.15

## Metoda de lucru

Deoarece au existat greutăți în solubilizarea la cald în apă distilată a derivaților monocloracetiluretanului și monobromacetiluretanului, produșii au fost solubiliizați în polietilenglicol; administrarea tuturor substanțelor s-a făcut pe cale i. p.

1. Stabilirea dozei maxime tolerante (DMT). s-a efectuat pe animale purtătoare de tumoare carcinosarcom Walker 256.

2. Cercetarea efectului antitumoral s-a făcut pe șobolani masculi Wistar de 120 g purtători de carcinosarcom Walker 256.

Studiul spectrului antitumoral al acestor substanțe a fost completat de examene morfologice ale tumorilor și organelor de la animalele tratate.

3. Efectul leucopenizant s-a urmărit la animalele cărora li s-a administrat DMT. Controlul leucocitelor a fost făcut la 3, 6, 9 zile după administrarea produsilor cit și înaintea administrării acestor substanțe.

Rezultatele obținute se găsesc în tabelul nr. 3.

## Mecanism ipotetic de acțiune

Plecînd de la ipoteza că haloacetil derivații uretanului și ai  $\beta$ -cloretiluretanului (tabelul nr. 1) ar putea acționa ca antimetaboliți-alchilanți compuși (26) deși parțial citați în literatură de alți autori (27—30), totuși i-am sintetizat în scopul testării, presupunînd că ar putea acționa în organism fie ca antimetaboliți (26), fie ca alchilanți, fie cu un efect mixt.

Ne bazăm în afirmația noastră pe lucrările lui Boylan și Rhodon (5) și Larionov (26) în cazul acțiunii de tip antimetabolic, iar pentru acțiunea alchilantă prezența grupărilor haloacetyl este semnificativă (17—23).

Tabelul nr. 3.

Rezultatele obținute în cercetarea activității antitumorale pe șobolani purtători de carcinosarcom Walker 256 a derivațiilor haloacetilați ai etiluretanului

Nr. crt.	Denumirea produsului	D.M.T. mg/kg *	Ziua începerii tratament. de la greșă	Ziua sacrif. față de greșă	Număr animale supraviețuitoare	T gr.	C gr.	I %	Leucocite nr. mediu			Examen morfologic
									3 zile	6 zile	9 zile	
1.	Monocloracetiluretan	400	8	18	10	4.00	7.60	50	14200	18000	22000	+
2.	Dicloracetiluretan	710	8	18	10	3.60	7.60	47	7400	11000	20200	+
3.	Monobromacetiluretan	46	8	18	10	7.50	7.80	0	12000	14800	16000	-
4.	Monoiodacetiluretan	32	8	18	10	3.90	7.60	50	10800	14000	18000	+

Legenda:

(\*) — Substanța s-a administrat fracționat pe cale i. p.

T — greutatea tumorii la lot tratat

C — greutatea tumorii la lot martor

I % — inhibiție procentuală

+ — acțiune tumoricidă slabă

- — acțiune tumoricidă absentă

## Concluzii

În urma sintetizării și testării pe celula vegetală a unora dintre compuși haloacetilați ai etiluretanului și  $\beta$ -cloretiluretanului, care au prezentat o acțiune mitodepresivă interesantă, s-au continuat testările pe carcinosarcom Walker 256, ajungându-se a se constata pe baza datelor farmacologice și morfologice că derivații: monocloracetil, monoiodacetil și dicloracetil-uretanul prezintă un efect de inhibiție al tumorii de cca 50 %, monobromacetil uretanul fiind inactiv.

Faptul că toxicitatea produșilor este destul de redusă, iar indicele leucopenizant favorabil, recomandăm studierea compușilor și pe alte tumori, de data aceasta specifice antimetaboliților, pentru ca cercetări de viitor să arate în ce măsură acești compuși ar putea deveni eventual utili în chimioterapia anticancerosă.

## Bibliografie

1. GOODMAN L. S., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale teraputiciei, Ed. Med., București, 1960, 1184; 2. BATTAGLIA E.: Caryologie (1949), 1, 229; 3. CORNMAN J.: Nat. Cancer Inst. (1950), 10, 1125; 4. CORNMAN J.: Intern. Rev. Cytol. (1954), 3, 113; 5. BOYLAND E., RHODEN E.: Biochem. J. (1949), 44, 528; 6. DEYSSON G.: C. R. Ac. Sc. (1945), 220, 367; 7. DEYSSON G.: C. R. Ac. Sc. (1944), 249, 366; 8. DOXEI D.: Am. J. Bot. (1949), 13, 329; 9. ENNIS B. W., GRABEV L. E.: Am. J. Bot. (1945), 35, 808; 10. CAVALLINI G., MASSARANI E.: Il Farmaco, Ed. Sc. (1949), 4, 397; 11. CAVALLINI G., MASSARANI E.: Il Farmaco, Ed. Sc. (1949), 4, 397; 12. SIMITI I., SILBERG S.: Derivați tiazolici de azotiperită, comunicare la Sesiunea Științifică a I.M.F., Cluj, 1965; 13. NARDI D., BARZAGHI F.: Il Farmaco, Ed. Sc. (1965), 557; 14. SILBERG AL., SIMITI I., SILBERG S., PROINOV L., FARKAS M.: Conferința Națională de Farmacie, București, 1963, 5; 15. RETEZIANU M.: Farmacia (1966), 9, 541; 16. POP S., GAGIU F., ARUȘTEI V., CSÁVÁSSY GH.: Rev. Med. (1965), 11, 3—4, 412; 17. COSTACHEL O. și colab.: Oncologie generală, Ed. Med. București, 1961, 420; 18. GAGIU F., DAICOVICIU V., BINDER U.: „Scientific Pharmaceutical Sciences — I“ Proceedings of the 25<sup>th</sup> Congress of Pharmaceutical Sciences, Prague 24—27 August 1965, Butterworths, London, Czechoslovak Medical Press, Prague, 1966, 151; 19. GAGIU F., MAVRODIN AL.: Die Pharmazie (1967), 8, 434; 20. GAGIU F.: Farmacia (1966), 11, 675; 21. GAGIU F., TODORUȚIU C., DAICOVICIU C., MULEA R., BINDER U.: Arzneimittel Forschung (1967), 17, 1551; 22. GAGIU F., MAVRODIN A.: Bull. Soc. Chim. France (1967), 1010; 23. GAGIU F., MAVRODIN AL.: Farmacia (1966), 1, 21; 24. SILAGHI E., GAGIU F., SZÁNTÓ T.: „A III-a Sesiune de comunicări științifice a I.C.C.F. București, 1963, 50; 25. GAGIU F., CSÁVÁSSY GH., DAICOVICIU C.: Farmacia (1965), 6, 327; 26. LARIONOV L. F.: Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. Med., București, 1963, 289; 27. BASTERFIELD S., GREIG E. M.: Chem. Zentralblatt (1933), II, 1021; 28. BRAUN J., RODOLPH W., Ber. (1934), 67, 1766; 29. DIELE O.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. (1903), 36, 736; 30. DESAI M. N., DESAI C. M.: J. Indian Chem. Soc. (1949), 26, 250; Chem. Zentralblatt (1953), 2096.