

CERCETĂRI ASUPRA UNOR NOI COMPUȘI CU ACTIVITATE ANTITUMORALĂ POSIBILĂ. II.

N₁-METIL-N₁-HALOACETIL-BENZENSULFONAMIDE*

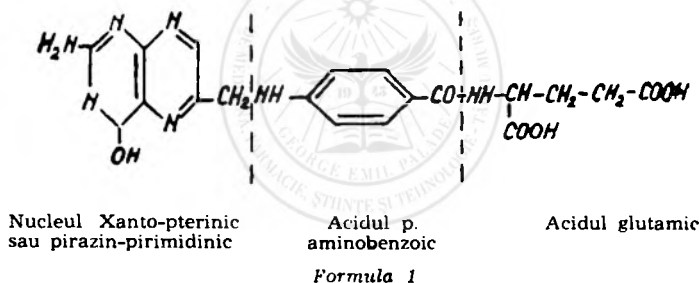
F. Gațiu, C. Drăghici, E. Banu, C. Prejoianu, E. Bebeșel

Pentru o mai bună prezentare a ipotezei noastre, ne permitem a aminti unele date farmaco-terapeutice de corelare privind acidul folic, acidul p. amino-benzoic precum și benzen-sulfonamidele.

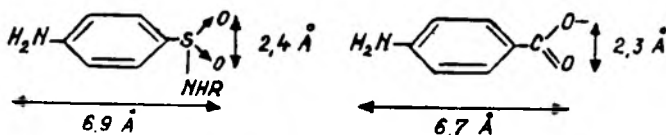
Acidul folic considerat ca un factor principal de creștere pentru majoritatea microorganismelor și contribuind totodată la sinteza nucleoproteidelor, se găsește într-o cantitate crescută în țesuturile tumorale, iar carența sa produce o scădere a leucocitelor și eritrocitelor (1).

Faptul că antimetabolii acestui acid blochează importanta acțiune a acidului folic asupra metabolismului acizilor nucleici și asupra citopoezei, și-a găsit aplicația în tratamentul leucemiei acute (2) și cu deosebit succes în cazul carioepitelioamelor (3).

Din formula acidului folic (formula 1) se remarcă prezența acidului p-aminobenzoic necesar sintetizării acidului folic.



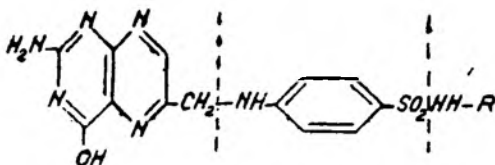
În același timp, amintim faptul că acțiunea sulfamidelor este anihilată prin prezența acidului PAB și indirect sulfamidele inhibă formarea acidului folic, fapt ce se explică prin asemănarea structurală dintre sulfamide și acidul PAB (formula 2).



Formula 2

* Comunicare prezentată la U.S.S.M., Filiala Cluj, Secția de oncologie în ședința din 23 II 1968.

Datorită acestei asemănări structurale, sulfamidele pot înlocui acidul PAB într-o reacție enzimatică, combinându-se cu nucleul xantopterinic, după schema din formula 3, cînd are loc în organism oprirea sintezei în această fază (4).



Formula 3

Ținînd totodată seamă de rezultatele interesante ale cercetătorilor japonezi Mihoko Abe și colab. (5), care au testat unele sulfonamide pe tumori animale, precum și de acțiunea mutagenă remarcată de A. Lazányi și colab. (6, 7, 8, 9, 10), în cazul unor sulfonamide studiate comparativ cu colchicina și radiațiile X pe plante, apare virtual îndreptățită sintetizarea noilor compuși.

Am încercat astfel o primă motivare a sintetizării noilor compuși potențial citostatici de tip p-haloacetil-amino-benzensulfonamidici, studiați cu ocazia prezentei lucrări, în care R = mono-, di-, tricloraacetil și monoiodacetil, iar R' = metil, răspunzînd următoarei formule chimice de structură (formula 4)

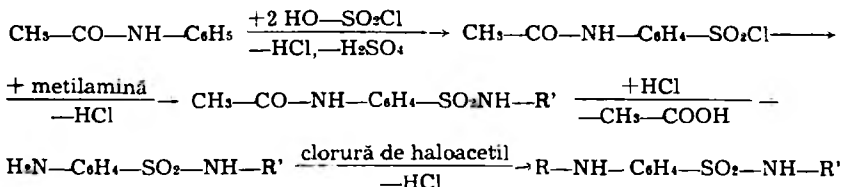


Formula 4

În ceea ce privește alegerea grupărilor haloacetil, grefate la azotul aminic în poziția 4, importanța lor biologică ca potențial-citostatică a fost remarcată de noi cu ocazia unor lucrări anterioare, privind sinteza și testarea unor noi compuși cu eventuală activitate citostatică, din seria 2-amino-tiazolului: (11—12) și 1. 3. 4-tiadiazolului (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Partea experimentală:

a) Sintetizarea compușilor s-a efectuat după următoarea schemă de reacție:



b) Studiul farmacologic a avut drept obiectiv determinarea toleranței cronice a produșilor la doze terapeutice, precum și determinarea activității antitumorale a respectivilor derivați benzensulfonamidici pe animale grefate cu sarcom Jensen (șobolani Wistar de 100—120 g).

Substanțele au fost solubilizate în Tween 80 și carboximetilceluloză 1%, obținîndu-se o suspensie stabilă.

Pe lângă compușii haloacetilați respectivi a fost studiată cum era firesc și amina liberă, din poziția —4 (nehaloacetilată).

Modelul experimental utilizat: tratamentul a fost inițiat după 7 zile de la grea tumorală, produșii fiind instilați intraperitoneal în doze fracționate. Numărul de instilări a variat în funcție de toxicitatea și toleranța produșilor, iar după încheierea tratamentului, animalele au fost menținute în continuare în observație, stabilindu-se după 20 zile procentul de mortalitate la doza terapeutică și coeficientul de inhibiție tumorală.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul nr. 1.

Discuția rezultatelor

Din analiza datelor din tabelul nr. 1 reiese că în această etapă de „Screening” s-au dovedit active pe tumoarea sarcom Jensen N_1 -metil- N_4 -dicloracetilaminobenzen sulfonamida unde avem un coeficient de inhibiție de 75% și N_1 -metil- N_4 -aminobenzen sulfonamida cu un coeficient de inhibiție de 62%.

Toleranța cronică a produșilor la dozele terapeutice, a fost urmărită pe aceleași modele experimentale, noii compuși fiind bine tolerați de către animalele în experiență, cu excepția N_1 -metil- N_4 -iodacetilaminobenzen sulfonamidei, care s-a dovedit toxică la doza de 100 mg/kgcorp.

Concluzii

În urma sintetizării și testării compușilor de mai sus, considerăm îndreptățită extinderea sintetizării compușilor benzensulfonamidici haloacetilați, mai ales că date încurajatoare am obținut pe tumori experimentale și cu derivații N_4 -haloacetil- N_1 -dimetilaminobenzen sulfonamidici, care au inhibat sarcomul 180 (Crooker) în proporție de 63%, precum și adenocarcinomul mamar în proporție de 75%.

În acest sens, prin toleranța produșilor la doze terapeutice, precum și datorită rezultatelor promițătoare de pînă acum se impune extinderea experimentului și pe alte tumori, rezultatele urmînd a face obiectul unei viitoare lucrări, cînd cercetările ar putea să arate în ce măsură acești compuși ar putea deveni utili în chimioterapia anticancerosă.

Sosit la redacție: 5 aprilie 1969.

Bibliografie

1. COSTACHEL O. și colab.: Oncologie generală. Ed. Medicală București 1960, 445; 2. GOODMAN L. S., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale teraputicii, Ed. 2, Ed. Medicală București, 1960, 1186; 3. LARIONOV L. F.: Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. Medicală București, 1963, 201; 4. GROSZKOWSKI ȘT.: Chimia farmaceutică organică, Ed. I.M.F. București 1958, 544; 5. ABE MIHOKO și colab.: J. Pharm. Soc. Jap. (1960), 10, 1309; 6. LAZĂNYI A.: Comunicările Acad. R.P.R. (1962), 12, 3; 7. LAZĂNYI A. și colab.: Stud. Cercet. Biol. (1961), 12, 2; 8. LAZĂNYI A. și colab.: Stud. Cercet. Biol. (1963), 13, 1; 9. LAZĂNYI A.: Int. J. Radiat. Biol. (1965), 10, 4; 10. LAZĂNYI A.: Naturwissenschaften (1965), 3, 60; 11. GAGIU F., MAVRODIN AL.: Farmacia (1966), 1, 21; 12. GAGIU F., CSAVÁSSY GH., BEBESEL E.: VIII th Congress of the Polish Pharmaceutical Society, Lublin 1967, 53; 13. GAGIU F., MAVRODIN AL.: Pharmazie (1967), 8, 434; 14. GAGIU F.: Farmacia (1966), 11, 675; 15. GAGIU F., TODORUȚIU C., DAICOVICIU C., MULEA R., BINDER U.: Arzneimittel — Forsch. (1967), 17, 1551; 16. GAGIU F., MAVRODIN AL.: Bull. Soc. chim. Fr. (1967), 3, 1010; 17. GAGIU F., DAICOVICIU C., BINDER U.: Scientia Pharmaceuticae I Proceedings of the 25 th Congress of Pharmaceutical Sciences, Praga 24—27 august 1965, Ed. Butterworths Londra; Czechoslovak Medical Press, Praga, 1966, 151; 18. GAGIU F., SUCIU T., HENEGARU O., ONIȘOR M.: Nationale wissenschaftliche pharmazeutische Konferenz, Sofia 1966, 56; 19. DRĂGHICI C. și colab.: A V-a Sesiune de comunicări științifice a I.C.C.F. București, 1967, 154.

Tabelul nr. I.

Nr. crt.	Denumirea compusului	Mod. adm.	Nr. adm.	Doza totală mg	Durata exp. în zile de la grefă	Coef. inhibiție %	Mortalitatea %
I	N ₁ -metil-N ₄ -hloracetilamino-benzen sulfonamidă	i. p.	6	600	20	25	0
II	N ₁ -metil-N ₄ -dicloracetil-amino-benzen sulfonamidă	i. p.	9 8	900 1600	20 30	75 56	0 0
III	N ₁ -metil-N ₄ -tricloracetil-amino-benzen sulfonamidă	i. p.	9 8	900 1600	20 30	23 34	0 0
IV	N ₁ -metil-N ₄ -iodacetilamino-benzen sulfonamidă	i. p.	1 8	100 80	8 30	— 41	100 0
V	N ₁ -metil-N ₄ -aminobenzen sulfonamidă	i. p.	9 8	900 1600	20 30	62 48	0 0