

Т. С. САФОНОВА, Л. Ф. ЛИНБЕРГ, Ж. Ф. ПРЕСНОВА, Н. С. КУРЯТОВ,
В. А. ЧЕРНОВ, В. П. ПАХОМОВ, Ю. Н. ШЕЙНКЕР

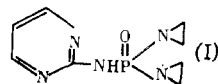
**МЕТАБОЛИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА
N-ПИРИМИДИЛ-2N¹, N²-ДИ-(ЭТИЛЕН)-ТРИАМИДА
ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ (ФОСФЕМИДА)**

(Представлено академиком М. И. Кабачником 17 V 1974)

Для направленного поиска новых противоопухолевых соединений и повышения эффективности уже известных препаратов важное значение имеет исследование распределения противоопухолевых веществ по органам и тканям и выяснение основных путей их биотрансформации. В этой связи нами предпринято изучение метаболизма противоопухолевого препарата алкилирующего действия фосфемид (I).

Этот препарат обладает высокой противоопухолевой активностью в эксперименте на животных (1) и в настоящее время применяется при лечении ряда злокачественных новообразований (2).

При анализе веществ, содержавшихся в моче крыс с саркомой 45 и без опухоли через 30 мин. после внутривенного введения фосфемид, методами бумажной и высокоскоростной колончатой хроматографии (прибор «Вариан Аэрограф, 4100» с ультрафиолетовым детектором, $\lambda=254$ нм, колонка Bio SiIA, $100 \times 0,4$ см, скорость потока 120 мл/час, подвижная фаза хлороформ — этанол 94,4 : 5,6) было найдено, что наряду с продуктами естественного обмена веществ в моче опытных животных имеется еще два пика 1 и 2,3 с временами удерживания 70 и 40 мин. соответственно (3).



Вещество I, выделенное из фракции 1, по времени выхода и масс-спектру (прибор МХ-1303) идентично неизмененному препарату.

Масс-спектры соединений I, II и III:

Соединение I, *m/e* (интенсивность). 225 (15) M, 197 (5), 184 (10), 183 (100), 182 (5), 166 (1), 165 (1), 157 (6), 156 (2), 155 (2), 154 (3) 143 (1), 142 (13), 141 (1), 138 (1), 130 (1), 125 (1), 124 (3), 120 (1), 115 (2), 108 (2), 96 (4), 95 (3), 84 (1), 69 (4), 68 (1), 43 (2), 42 (15).

Соединение II. 263 (3) M (³⁷Cl), 261 (9) M (³⁵Cl), 227 (7), 226 (60), 225 (32), 221 (3), 219 (10), 213 (6), 212 (52), 197 (2), 184 (9), 183 (100), 182 (6), 178 (8), 176 (25), 169 (7), 158 (14), 157 (16), 156 (4), 155 (5), 142 (15), 125 (3), 124 (5), 109 (3), 108 (6), 96 (10), 95 (36), 85 (3), 84 (2), 83 (3), 69 (6), 68 (12), 45 (9), 44 (17), 43 (6), 42 (15), 41 (4).

Соединение III. 299 (3) M (³⁷Cl), 297 (4) M (³⁵Cl), 264 (22), 263 (15), 262 (61), 261 (18), 250 (31), 249 (10), 248 (87), 226 (14), 225 (7), 221 (35), 220 (10), 219 (100), 212 (5), 200 (7), 199 (4), 198 (6), 186 (14), 184 (3), 183 (21), 178 (10), 176 (29), 169 (4), 158 (5), 157 (21), 142 (8), 124 (3), 122 (2), 108 (7), 96 (18), 95 (26), 80 (2), 79 (6), 69 (2), 68 (11), 44 (19), 43 (4), 42 (6), 41 (4).

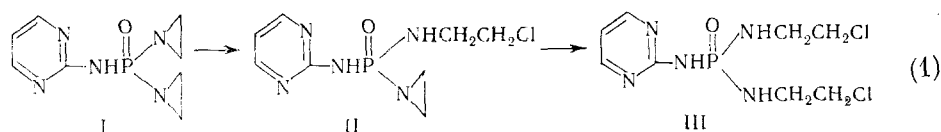
Из фракции 2,3 методом жидкостной хроматографии (колонка AG-10, $50 \times 0,15$ см, подвижная фаза хлороформ — этанол 96 : 4, скорость потока 40 мл/час) были выделены два соединения (II и III) с временами удерживания 13 и 7,5 мин. соответственно.

Из масс-спектра вещества III следует, что его молекулярный вес равен 297. Таким образом, молекула содержит нечетное число атомов азота. Соотношение основных изотопных пиков в молекулярном ионе, равное 2/3, свидетельствует о наличии в молекуле двух атомов хлора. В спектре вещества III наблюдаются пики (*m/e* 183, 157, 142, 96, 95), имеющиеся и в масс-спектре фосфемид, причем наличие фрагментов с *m/e* 95, 96 свидетельствует о сохранении в молекуле исследуемого соединения пиримидинового ядра с аминогруппой в боковой цепи, а присутствие ионов с *m/e* 142,

167, 183, 225 — о сохранении фосфемидной и, возможно, этилениминных групп. Наличие пика с m/e 226 указывает на появление в метаболите III по сравнению с исходной молекулой фосфемиды как минимум еще одного протона. На основании изложенного и учитывая, что разница молекулярных весов вещества III и фосфемиды составляет 72 массовых единицы, можно прийти к выводу, что соединение III является продуктом присоединения к этилениминной части молекулы фосфемиды двух молекул хлористого водорода. Поскольку обычно этилениминные группы раскрываются по связи C—N, можно предполагать, что метаболит III представляет собой N-пиримидил-2-N¹,N²-ди(2-хлорэтил) триамид фосфорной кислоты. В пользу предложенной структуры (III) свидетельствует также масс-спектр дейтероаналога соединения III, в котором пик молекулярного иона смещен на три массовые единицы вверх. Соединение III было получено синтетическим путем и по масс-спектру оказалось идентичным выделенному метаболиту.

Из данных масс-спектра вещества II следует, что его молекулярный вес равен 261 (таким образом, молекула сохраняет нечетное число атомов азота). Соотношение основных изотопных пиков в молекулярном ионе, равное $1/3$, указывает на содержание в молекуле одного атома хлора. В масс-спектре вещества II наблюдаются пики (m/e 226, 225, 219, 212, 183, 176, 157, 95, 68) с метастабильными ионами, соответствующими последовательности фрагментации. Эти пики наблюдаются и в спектрах фосфемиды и метаболита III. Кроме того, анализ масс-спектра дейтероаналога вещества II показал, что исследуемое соединение содержит два подвижных протона. Исходя из этих данных метаболиту II приписано строение N-пиримидил-2-N¹-этилен-N²-2-хлорэтилтриамида фосфорной кислоты, что подтверждается характером фрагментации II и его дейтероаналога.

Метаболиты II и III наряду с фосфемидом обнаруживаются в крови и органах (селезенка, печень, почки, легкие, сердце) крыс с саркомой 45 и без опухоли уже через 5 мин. после внутривенного применения препарата. При том же способе введения фосфемиды вещества I—III найдены через 1—2 мин. и в желудке. Эти данные привели нас к мысли, что образование метаболитов II и III происходит в желудке под влиянием присутствующей в нем соляной кислоты. Высказанное предположение подтверждено опытами, в которых перед внутривенным введением фосфемиды одной группе животных вводили в желудок 5% раствор бикарбоната натрия, другой — проводили резекцию желудка и двенадцатиперстной кишки. В обоих случаях после введения фосфемиды в моче животных не удалось обнаружить наличие метаболитов II и III. Таким образом, комплекс проведенных исследований позволил установить, что одним из направлений биотрансформации фосфемиды при его внутривенном введении является последовательное раскрытие этилениминных групп с образованием β -хлорэтиламинных производных II и III (схема 1), протекающее, очевидно, вследствие попадания препарата из кровяного русла в желудок.



Этот интересный и ранее неизвестный факт имеет важное значение для понимания механизма противоопухолевого и токсического действия фосфемиды и заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило
14 V 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. А. Чернов, А. А. Грушина, Л. Г. Лыткина, Фармакология и токсикология, т. 1, 102 (1963). ² Т. С. Сафонова, Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 38, 669 (1973). ³ L. F. Linberg, V. P. Pakhomov et al., IV Intern. Symposium on Advances of Chromatography, Bratislava, 1973.