

医学科学专题综合资料

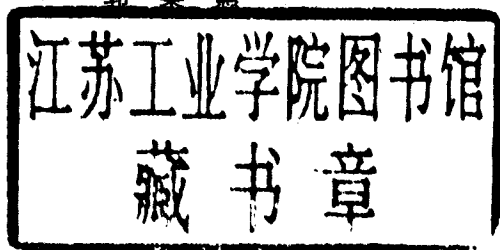
日本近年抗腫瘤药物研究进展

1963

中国医学科学院科学情报研究室

日本近年抗肿瘤药物研究进展

郭 荣 惠



1963

中国医学科学院科学情报研究室

提 綱

寻找新药的研究:

- I、煙化剂.....(1)
 - 一、氮芥类化合物.....(1)
 - 1. 氮芥氧化物.....(2)
 - 2. 氮芥的 N-取代衍生物.....(2)
 - 3. 潜伏性氮芥.....(3)
 - 4. 单功能基氮芥及控制功能基活性的嘗試.....(6)
 - 二、乙烯亚胺化合物.....(7)
- II、抗代謝物.....(8)
 - 一、咪唑并噻嗪.....(8)
 - 二、偶氮杂氮吡啶类.....(8)
 - 三、均三氮茂并噻啉衍生物.....(9)
 - 四、5-苯偶氮基噻啉.....(9)
 - 五、苯并咪唑核糖苷.....(9)
- III、其他类型化合物.....(10)
 - 一、汞血卟啉.....(10)
 - 二、胍类化合物金属螯合物.....(12)
 - 三、蔡醌及間苯二酚衍生物.....(13)
 - 四、巴比土酸衍生物.....(14)
- IV、抗菌素及其他微生物产物.....(15)
 - 一、絲裂霉素.....(15)
 - 二、Chromomycin.....(17)
 - 三、Ayamycin及其他.....(18)
 - 四、抗菌素结构类似物的合成.....(18)
 - 1. 放綫菌素.....(18)
 - 2. 抗癌霉素.....(18)

五、溶血性鏈球菌.....	(19)
有关寻找新药的方向及方法的研究	
一、化合物的电子结构与抗癌作用的关系.....	(21)
二、关于筛选抗肿瘤抗菌素的一些經驗总结.....	(22)
三、发酵液中抗癌物质的早期鑑別.....	(23)
結語.....	(23)
参考文献.....	(24)

日本近年抗腫瘤藥物研究進展

郭 榮 惠

日本自从 1950 年左右开始在临床应用进口的氮芥治疗肿瘤后，肿瘤化学治疗的研究就迅速开展起来。在十年多的時間內，抗肿瘤药物的研究有了相当的进展；自 1949 年石館氏发现了疗效与氮芥相等而毒性較小的氧化氮芥(nitromin)以来，梅泽及秦氏又相继发现了抗肿瘤抗菌素抗癌霉素(sarkomycin)、抑癌霉素(carzinophyllin)、絲裂霉素(mitomycin C)等，曾先后試用于临床，有的受到国外普遍的重視。此外还有最近发现的汞血卟啉(MH)及 chromomycin 等也已在临床証实有一定疗效。本文根据近二、三年有关的文献試将日本在寻找新抗肿瘤药(不包括植物药)方面的研究重要进展概述于下。

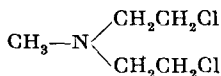
寻找新药的研究

日本进行抗肿瘤药物研究的机构比較广泛，包括日本癌研究会、国立預防卫生研究所、药理学研究会所属各研究单位，高等院校及制药或发酵工业的研究室。除了与医、药有关的各学科参加外，甚至机械、数理等学科工作者也参加了这一工作。这些机构在研究的重点及深入程度上有所不同。为了满足对新化合物的筛选要求，国立預防卫生研究所的病理部及化学部还联合設立了一个“筛选处”(screen service)⁽¹⁾大量筛选全国各地送来的新化合物。在新药設計路綫上，除了世界各国一般采用的以外，还发展了一些新类型的药物。

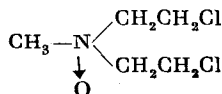
1. 烷 化 剂

一、氮芥类化合物：日本研究者对这类药物始終保持着很大的兴趣。为了改善氮芥(I)的抗肿瘤作用，进行了各种化学结构的改造，主要有下列几方面：

1. **氮芥氧化物**：氧化氮芥(II)是石館氏(藥理學研究會醫葯化學研究所)最初研究成功的。它在體內逐漸還原成氮芥而起抗瘤作用，故作用比較緩和，毒性較小。長時期以來在臨床廣泛應用。近年又合成了多種氮芥的 $N \rightarrow O$ 衍生物^(2,3)，但尚未能找到優於氧化氮芥的新品種。

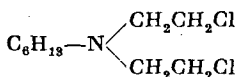


I

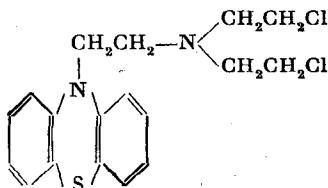


II

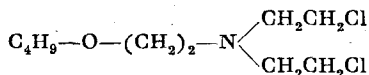
2. **氮芥的 N-取代衍生物**：包括各種脂肪族或芳香族烴基、烴氧基、氨基酸及肽的取代。石館氏曾研究了多種這一類的衍生物，其中 N-異戊基、N-苄基、N-(2-乙氧基乙基)-雙(2-氯乙基)胺 N-氧化物等已証實有臨床療效。作者⁽⁴⁾1960年又合成了 20 個氮芥同系物及其 N-氧化物，發現幾種對吉田肉瘤化療指數(LD₅₀/MED)很高的化合物，例如(III)(IV)(V)。並證明 N-氧化物一般比相應的叔胺毒性小。



III



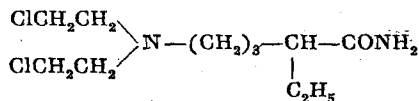
IV



V

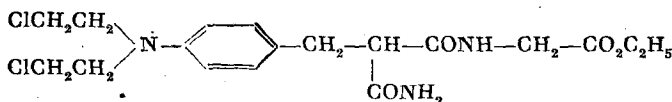
泉氏早在 1954 年就報告了氨基酸 2-氯乙基衍生物的抗瘤性質，但在動物體內有效濃度維持時間短。石館氏⁽⁵⁾等為找尋更有效的衍生物，合成了氨基酸的 2-氯乙基衍生物及氮芥的酰肼衍生物等 14 種。吉田肉瘤組織培養及動物體內試驗證明在氨基酸衍生物中，以羧基在 N 原子的 β 位化療指數最高，且 α, ω 二氨基酸衍生物的作用不如一氨基酸衍生物。在氮芥的酰肼衍生物中，發現了一些作用強、毒性小

的化合物，例如(VI)。

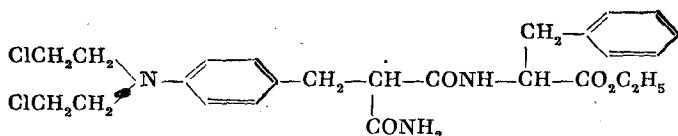


VI

为了进一步证实苏联拉里奥諾夫氏提出的用生物活性物质作为氮芥的运载体以加强其抗癌作用的理論⁽⁶⁾，福岡氏等⁽⁷⁾(癌研究会癌研究所)合成了8个氮芥肽类化合物，試驗結果证实了氮芥的肽类载体在抗癌作用中的重要性，并发现甲酰甘氨酸肽衍生物(VII)及甲酰苯丙氨酸肽衍生物(VIII)对艾氏腹水癌有較强的作用。

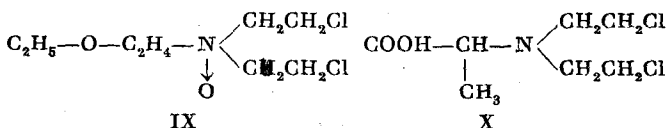


VII



VIII

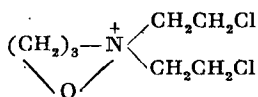
改变氮芥分子结构的另一目的在于减少其对骨髓的抑制作用。石館氏等⁽⁸⁾合成了10种不同结构的氮芥化合物，用吉田肉瘤动物测定用藥后的30天存活率及白血球下降率，結果发现虽然一般是存活愈长白血球下降愈低，但也有不平行的例子，例如化合物(IX)(X)，二者抑制白血球作用相同，但前者的抗癌作用較后者大得多。故認為通过结构改变有可能将抗癌作用与骨髓抑制作用分开。



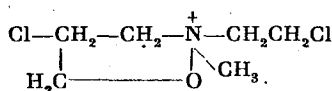
3. 潜伏性氮芥：在2-氯乙胺衍生物领域中，新的研究趋向是找寻具潜伏作用的衍生物，以便提高它对癌組織的作用选择性。一般是

将氮芥分子结构进行某种改变(所谓掩盖),使它在体外或正常组织中不显烷化活性,而在体内或肿瘤组织中由不同方式活化,产生有活性的氮芥分子。(有人认为氧化氮芥在某种意义上也可看作是一种潜伏氮芥。)日本近年以来研究了好几种其他类型的衍生物:

① 羟氮氮芥的环状季铵衍生物⁽⁹⁾:这一类化合物(例如 XI, XII)在动物实验中被认为是目前最有希望的化合物⁽¹⁰⁾,它们经催化还原可迅速变成含有活泼的双功能基的烷化剂。动物体内及组织培养试验证明对吉田肉瘤有很强的作用,它们在吉田肉瘤组织培养中的活化率与氧化氮芥一样,随着瘤细胞的增多而增大⁽³⁾。

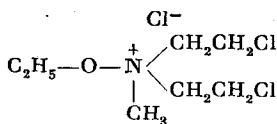


XI

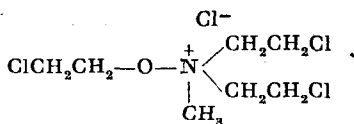


XII

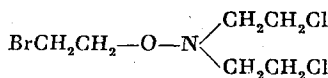
② 羟氮氮芥的直链季铵化合物⁽¹¹⁾: 乌越氏(药理学研究会医药化学研究所)报告,在一系列直链的羟氮氮芥季铵化合物中,化合物(XIII)(XIV)两种具有潜伏的作用。最近石馆氏⁽¹²⁾又发现了一系列叔羟胺卤代衍生物的潜伏作用,其中化合物(XV)的化疗指数与氧化氮芥相当,认为这是一类值得研究的新型潜伏氮芥,但其水不溶性对实际应用有一定阻碍。



XIII



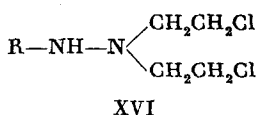
XIV



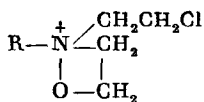
XV

③ 氮芥的胍类衍生物⁽¹⁰⁾: 1959年石馆氏等曾发现,具有生物活性的1,1-双(2-氯乙基)胍当其未取代的伯胺基被取代后,其化学及生物活性均减小或消失,故作者企图从上述化合物的取代衍生物中

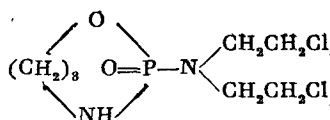
找到有效的潜伏氮芥。对 24 个同类化合物 (XVI) 試驗結果，証明了它們的潜伏活性，表明这种掩盖方式是成功的。比較胍型及脲型在体外、体内的活性，認為胍型化合物的活化主要决定于肿瘤动物的器官或組織的生物作用，而不决定于瘤細胞的作用；而脲型化合物則比較容易受瘤細胞的影响釋出活性成份。但这两类化合物的抗癌作用强度均不如氧化氮芥。作者还比較研究了酰胍与酰胺二类化合物，发现酰胍型的掩盖不如酰胍型有效。



关于潜伏氮芥的活化条件及机制，研究表明^(2,8)氮芥 N-氧化物在体外介质中的还原反应（即活化）与自动轉变反应（automatic transformation reaction）是彼此竞争的，自动轉变反应可将氮芥 N-氧化物轉变成失去活性的中間体 (XVII)，如果此反应比生物还原作用更快，則化合物在与少量瘤細胞接触过程中还原生成的有活性的叔胺很难积累到一定浓度。因此作者認為双功能基的 N-氧化物必須在发生自动轉变之前完成生物性还原，才能显示体外抗癌作用。研究了各类型潜伏氮芥在体外被吉田肉瘤細胞还原活化的条件，証明氮芥 N-氧化物的活化主要与接触的瘤細胞数量及接触時間有关，在瘤細胞达 10^8 个/c. c. 时，可以全部活化，因此用常规的体外篩选方法往往試不出活性。然而另一种类型的潜伏氮芥 (XVIII) 的活化則与細胞数量无关，其活化程度与細胞的特定酶（磷酸酶）成比例。还証明化合物 (XI) (XII) 与化合物 (XIII) (XIV) 的活化机制不同，前者的活化是由生物还原为主，后者則由該化合物本身的 β -脱水反应生成有活性的氮芥。故作者認為各种潜伏化合物具有各自特殊的活化方式，通过体外組織培养方法检查其活化情况，并比較其体内、体外作用，有助于寻找最合适的掩盖形式，获得理想的潜伏性氮芥。

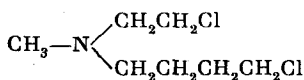


XVII

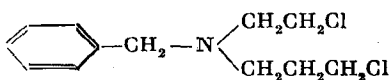


XVIII

4. 单功能基氮芥及控制功能基活性的尝试：一般认为，烷基化剂的抗癌活性的必要条件是双功能基反应性，即氮原子上至少要有2个在体外能起烷基化反应的2-氯乙基。但最近櫻井氏⁽¹³⁾等（东京，药理学研究会医药化学研究所）发现仅具1个2-氯乙基而另一个是3-氯丙基的化合物，虽然其3-氯丙基在试管中没有烷基化反应性，然而具有很强的体内抗癌作用。又试验了一系列单功能基（仅含1个2-氯乙基，不含其他氯烷基）化合物，发现尽管有一些化合物的烷基化反应速度与双功能基氮芥相同，然而却没有抗癌作用。故作者认为烷基化反应是单功能基性的，但抗癌作用则决定于2-氯乙基胺衍生物中必需至少还有1个氯烷基，即使其烷基化反应性比较小，仍可表现很强的抗癌作用。猿渡氏⁽¹⁴⁾（吉富制药公司）合成并试验了一系列N-烷基-N-2-氯乙基- ω -氮烷基胺，大多数均有抗癌作用，其中化合物（XIX）（XX）对19株大鼠腹水性肝癌有比氧化氮芥还广的抗癌谱，但（XX）在试管中的烷基化反应性很小。作者认为可能在细胞成份中有远比试管中所用硫代硫酸盐的巯基更强的亲核中心，可以受烷基化基团的袭击。上述化合物的抗癌作用依赖于第二个氯烷基中氯原子的活性，因而控制此氯原子的活性来限制生物性烷基化反应性，就可能改善氮芥化合物对肿瘤作用的选择性。



XIX

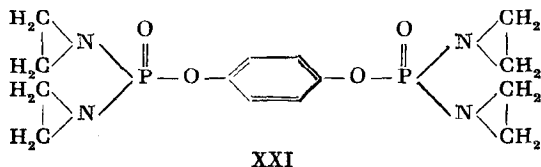


XX

石馆氏⁽¹⁵⁾等企图在氮芥分子中引入螯合基团使氮原子上的自由电子对的性质发生改变从而控制功能基的活性，同时，因为螯合物的稳定常数可调节化合物的烷基化速度，如果在各种组织中有不同的可改变螯合物稳定性的因素存在，就可望发生作用的选择性。作者合成了

一系列具螯合力或不具螯合力的2-氯乙基的乙二胺衍生物及相应的銅螯合物，对吉田肉瘤的試驗表明，螯合物与相应的螯合剂的作用区别不大，而螯合形成甚至可增加毒性，具螯合力的衍生物比不具螯合力的衍生物的抗癌作用还小。目前看来，从癌細胞特性的观点来控制功能基經化活性的嘗試还未能获得实际的成功。但单功能基氮芥也有抗癌作用的事实却进一步为了解經化剂的作用方式提供了新的材料。

二、乙烯亚胺化合物：1957年日本合成了具有乙烯亚胺环的經化剂 RC_4 (XXI)。内田氏等⁽¹⁶⁾ (Sankyo 公司高峰研究所) 首先証实了它对小鼠艾氏腹水癌及皮下实体瘤的疗效，以后美国 Sloan-Kettering 肿瘤研究所及其他研究者也反复証实了它对多种肿瘤的疗效⁽¹⁷⁾。在日本临床試用認為对急性白血病有一定疗效⁽¹⁸⁾。丸山等氏^(17,19,20,21) (高峰研究所) 对 RC_4 的作用机制进行了較多的研究。在检查 RC_4 与其他几种已知抗肿瘤乙烯亚胺化合物的抑制酵解作用时，发现有的化合物（如三乙烯三聚氰胺，TEM）一經溶解即可呈現活性，但 RC_4 与三乙烯磷胺 (TEPA) 則需溶液貯存一段時間后才呈現抗酵解活性，并随着乙烯亚胺环在水中的断裂而活性逐渐增强达到与 TEM 相等的程度。实验也表明 RC_4 貯存溶液对癌細胞酵解的抑制方式是与 TEM 或二丙氧基二乙烯亚胺苯醌 (E_{33}) 相同的。作者⁽¹⁹⁾ 根据对 RC_4 及有关化合物各种特性的研究，認為乙烯亚胺类化合物在水溶液中轉变成某种形式后才获得抑制酵解的活性，而各种化合物轉变速度的差别就导致在溶解时所呈現的抗酵解活性的差异。 E_{33} 或 TEM 在較低的 pH 下表現了更为剧烈的抑制酵解作用，就是因为乙烯亚胺环在酸性条件下断裂得更快的緣故。



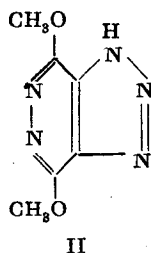
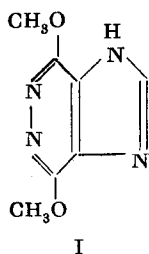
Holzer 氏曾認為乙烯亚胺化合物的抗癌作用机制就是它們对癌細胞酵解的抑制。丸山氏测定了 RC_4 的新鮮及貯存溶液的抗癌作用，发

現不具抗酵解活性的新鮮溶液对艾氏腹水癌的抑制作用大大超过貯存溶液，因而証明 RC_4 的抗瘤作用与抑制酵解无关。由于抑制酵解的作用是乙烯亚胺化合物的通性，且 RC_4 的抑制酵解作用可被加入菸酰胺所对抗，这一特性与 E_{80} 或 TEM 相同，故作者認為抗瘤作用与抑制酵解无关的結論也适用于其他乙烯亚胺化合物。

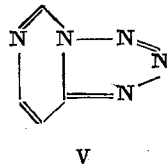
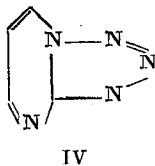
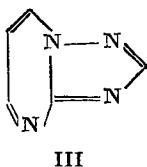
II、抗代謝物

日本学者在嘌呤、嘧啶类似物方面进行了一些工作。

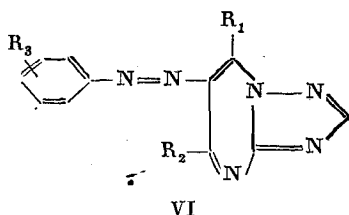
一、咪唑并噻嗪：板井氏等⁽²²⁾ (国立卫生学研究所) 制备了结构类似于嘌呤的咪唑并噻嗪及其氮杂衍生物 (例如 I, II)。抗肿瘤試驗結果尚未見报告。



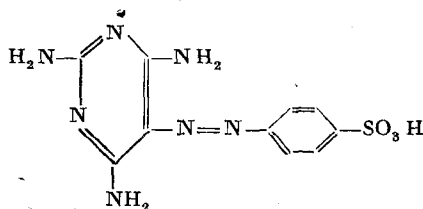
二、偶氮杂氮吡啶类 (Azaindolizines)：这一类化合物被看成是縮合的嘧啶或嘌呤类似物的异构体。崗林氏^(23,24) (盐野义公司研究实验室) 研究了一系列取代的偶氮杂氮吡啶衍生物，包括 3 种类型 (III) (IV) (V)。采用一般研究嘌呤及嘧啶拮抗物所用的微生物 (干酪乳杆菌、粪鏈球菌、大腸杆菌) 試驗証实了一些化合物的抗嘧啶、叶酸以及拮抗某几种氨基酸的作用。但它們的抗肿瘤作用与抑制微生物生长的作用之間并不一定平行。



三、均三氮茂并嘧啶衍生物：牧角氏⁽²⁵⁻²⁹⁾（盐野义公司研究实验室）合成了上述3类中的一类即均三氮茂并嘧啶(III)的各种取代衍生物，取代基包括卤素、羟基、氨基、硝基等。对环上2、5、6、7位的亲核取代活性作了系统考察。又合成了与上述化合物有关的各种6-苯偶氮基均三氮并嘧啶衍生物⁽³⁰⁾ (VI)。其抗癌试验结果尚未见报告。

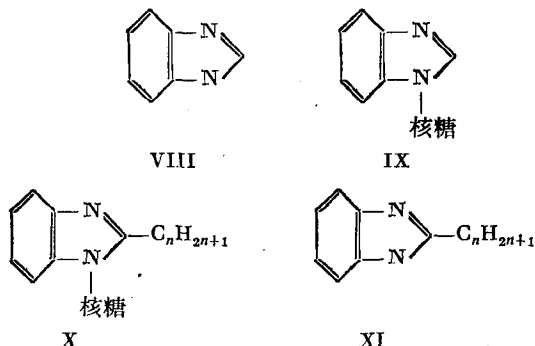


四、5-苯偶氮基嘧啶：田中氏等^(31,32)（大阪武田化学工业公司研究室）曾经试验证明这类化合物可以干扰叶酸酶系统而抑制干酪乳杆菌及粪链球菌的生长，并发现其化学结构满足以下2项者有抗肿瘤作用。①嘧啶环的2、4、6位全部有取代氨基，②苯偶氮基中的苯环对位有电负性取代基，如 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 等。在50多个不同的对位取代衍生物中，找到几个对动物实验肿瘤有抑制作用，其中T431L (VII) 在临床与其他药物合併应用治疗急性白血病有较好的效果⁽¹⁸⁾。



五、苯并咪唑核糖苷：鑑于嘌呤抗代谢物咪唑核糖苷的抗肿瘤作用较其游离碱基为强，水谷氏等⁽³³⁾（国立予防卫生研究所）合成了一系列有抗癌作用的嘌呤类似物苯并咪唑(VIII)的核糖苷。发现1-咪

嘧核糖苷(IX)的抗瘤作用比苯并咪唑要强, 但2-烷基及2-烷基-5(或6)-硝基衍生物的核糖苷(X)则反比其相应的游离碱(XI)的作用要弱得多。故作者同意 Woolley 氏的观点, 认为对抗代谢物的改造应避免多取代大改变, 否则因为多取代衍生物的结构面貌改变太大而不能形成“死合成”, 也就失去抗代谢作用。



III、其他类型化合物

一、汞血卟啉: 1960年日本在东京国际抗癌会议上报告了一个新型抗肿瘤药MH⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾(汞血卟啉二钠盐)(I)。它是根据纯理论的观点提出的。

在肿瘤动物或病人的肝中, 不稳定结合的铜的含量及非蛋白巯基有所增加^(85, 87, 88, 89)有人 认为铜的增加就是肿瘤动物或人肝中过氧化氢酶活性降低的主要原因, 非蛋白巯基的增加则可影响体内某些特异抗体的维持⁽⁴⁰⁾。根据 以上两个生化改变以及肿瘤有很高的酵解的特性, 飯島氏等(东京大学医学部木本外科)设计了 MH 作为肿瘤化学剂。因为汞是已知具有抗肿瘤作用的物质, 血卟啉曾被证明在体外有很强的抑制酵解作用, 并且对瘤组织有亲和性。MH 为一种金属卟啉, 在试管中证明可将铜离子螯合在其侧链上, 同时缓慢地释出汞; 这样, MH 可能通过两个途径干扰上述的生化过程从而达到治疗目的: ①将铜螯合, 防止了巯基酶的抑制。②释出汞而阻断非蛋白巯

能无損害。一些作者观察到 MH 不影响造血系統，認為这一点有突出的临床价值，是第一个可以长期应用的有效的化学治疗剂，标志着肿瘤化学治疗的一大进步。但也有人报告⁽⁴³⁾ 在 1 例恶性絨毛膜上皮癌的治疗过程中发现有白血球显著减少。目前 MH 在日本已有商品出售。

二、𧀂类化合物金属螯合物：曾有人报告具有抑制組織过氧化氢酶作用的羟胺对某些肿瘤有抑制作用。羟胺与羰基化合物生成𧀂，从理論上讲，𧀂携有活潑的羟胺基团（异亚硝基），应当也具有抗癌作用。此外，一般認為具螯合能力的化合物可以夺取細胞必需的金属，干扰酶系統而呈現抗癌作用。早就有人报告螯合剂联吡啶及氮杂菲可抑制实验肿瘤的生长。高宫氏等⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾（东京大学农学系农业化学科）根据以上观点，研究了多种具螯合力的𧀂类化合物对艾氏癌及肉瘤 180 的抗癌作用，发现邻近异亚硝基具有亲脂性甲基的乙酰丙酸𧀂(II) 具有体外及体内抗癌作用，而具有亲水性羧基的 α -氧代戊二酸𧀂(III) 作用很弱。但如将 (III) 的亲水基团掩盖起来，使其成为离解度很小的分子，引入癌組織，就更易透过細胞膜而發揮抗癌作用。化合物(III) 与銅、鉄形成螯合物后，金属离子即掩盖了原来分子中的亲水基团。体外試驗証明。其抑制癌細胞的选择性通透性的作用增强了 4 倍。并初步証明，螯合物在透入細胞内时，其中金属部份又可被天然存在的蛋白质氨基酸残端所夺取而释放出原来的螯合剂——𧀂，起到抑制肿瘤酶系統的作用。丁二酮𧀂(IV) 本身不具抗癌作用，与銅螯合后，成为完全不解离的平面对称分子，有显著的抗癌作用。但发现丁二酮𧀂虽然能与多种金属形成螯合物，然而只有与銅的螯合物才有抗癌作用。同时，銅与某些其他𧀂类形成的螯合物也沒有作用。究竟上述螯合物的抗癌作用决定于其向心配合部份抑其金属部份？作者試驗分析認為两部份都有关；銅本身对蛋白质与核酸的相互作用有一定影响，而向心配合体部份也可改善金属部份向癌細胞内的穿透。呈現抗癌作用的必要条件是：① 螯合物的对称結構，② 邻近异亚硝基的亲脂基团，③ 游离的羟基被 2 个向心配合体間的短氢鍵所掩盖。各种不同的向心配合体与銅形成的螯合物，其抗癌活性也有所区别。因此作者認