

高 分 子 药 物 研 究

III. 主链含 5-氟尿嘧啶聚酯的合成
及其药效的初步测定*

卓仁禧 陈衡生 刘高伟 刘振华 王 宣

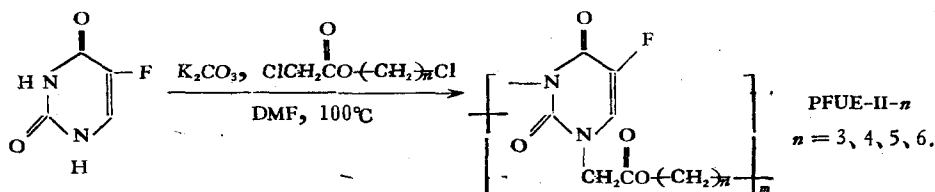
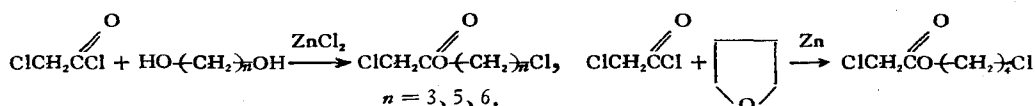
(武汉大学化学系)

摘 要

本文报道四种新的主链含 5-氟尿嘧啶聚酯型高分子抗肿瘤药物的合成及其中一种聚酯 PFUE-II-4 药效的初步测定。结果表明,它具有较好的抗肿瘤活性,毒副作用小和缓释长效的特点。

在前两篇论文中^[1,2],我们曾报道过主链含 5-氟尿嘧啶脂肪烃聚合物和主链含 5-氟尿嘧啶聚酯的合成。为进一步寻找疗效较好的药物,我们又合成了四种主链含 5-氟尿嘧啶聚酯,测定了这些聚合物的化学结构,并选作了 PFUE-II-4 的动物抗肿瘤初步试验。结果表明,这种高分子药物有一定的抗肿瘤活性,毒副作用小和缓释长效的特点。

单体通过氯乙酰氯分别与 α 、 ω -二元醇或四氢呋喃反应制得;聚合物是由 5-氟尿嘧啶与氯乙酸 ω -氯代烷基酯按文献[2]方法缩聚而成,其反应式如下:



实 验 部 分

1. 材料

(1) α 、 ω -二元醇均为试剂级;(2)氯乙酰氯试剂级,用前蒸馏收集沸点 $105^\circ-107^\circ\text{C}$;(3) 5-氟尿嘧啶(5-Fu)用水重结晶,真空干燥,熔点 281°C ;(4) DMF 经 NaOH 干燥后,蒸馏收集沸点 $151^\circ-153^\circ\text{C}$;(5)无水碳酸钾,分析纯,用前焙烧;(6)无水氯化

* 洪宗国和熊豫生同志参加了部分实验;1985 年 3 月 25 日修改完毕。

锌,用前熔融,冷却捣碎贮于干燥器中。

2. 单体合成

氯乙酸 δ -氯代正丁酯按文献[4]制备。其余三种氯乙酸 ω -氯代烷基酯是将等克分子的氯乙酰氯与 α 、 ω -二元醇在少量的无水氯化锌存在下进行反应,至反应缓和后,提高温度到 110℃,回流 3—4h,然后再通入干燥的氯化氢继续反应 4h,反应物用水洗涤,分出粗产物,加入无水氯化钙干燥后,在减压下蒸馏得到。结果见表 1。

表 1 氯乙酸 ω -氯代烷基酯的产率及物理常数*

化 合 物	产率(%)	沸点(℃/mmHg)	折光指数 n_D^{25}
3	57	89—91/9 ^[3]	1.4605
4	75	120—2/12 ^[4]	—
5	33	121—3/7	1.4618
6	35	122/4	1.4610

* 化合物 3 为 $\text{ClCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$; 4 为 $\text{ClCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$; 5 为 $\text{ClCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{Cl}$; 6 为 $\text{ClCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{Cl}$; 氯乙酸 ω -氯代戊酯和氯乙酸 ω -氯代己酯的氯含量(%),实验值与计算值相符。

3. 聚合物的合成

在装有搅拌器、回流冷凝管(附 CaCl_2 管)和温度计的 250ml 三口瓶中放入 0.05M 5-Fu, 先后加入 100ml DMF 和 0.1M 的无水碳酸钾, 100℃ 下反应, 待 5-Fu 钾盐生成后, 加入 0.05M 氯乙酸 ω -氯代烷基酯的 DMF 溶液, 100℃ 下反应 9h, 进行缩聚。反应毕, 将反应物倒入 1500ml 水中(若有乳化现象可加少量盐酸破乳), 即有沉淀析出, 过滤, 用水洗涤数次, 在 50—60℃ 下减压干燥至恒重, 结果见表 2。

表 2 聚合物 PFUE-II- n 的产率及分析数据*

聚合物 (n)	产率 (%)	[η] (ml/g)	$\bar{M}_n \times 10^{-3}$	元 素 分 析					
				实测(%)			计算(%)		
				C	H	N	C	H	N
3	78.9	6.67	3.03	47.14	3.96	11.79	47.77	3.93	12.12
4	79.2	10.43	4.81	49.00	5.38	11.19	49.59	4.55	11.57
5	93.2	7.59	3.44	50.78	4.78	10.76	50.25	5.01	10.79
6	72.0	7.10	3.61	52.80	5.76	9.62	53.32	5.60	10.37

* 分子量采用动态渗透压法测定^[5,6] (30℃ DMF); 特性粘度用乌氏粘度计逐步稀释法 (30℃, DMF); 元素分析中的计算值根据分子量计算。红外光谱特征峰 (cm^{-1}): $\nu_{\text{CH}} = 3080$; $\nu_{\text{C-F}} = 1265$; $\nu_{\text{C=O}} = 1645$; $\nu_{\text{C=O}} = 1750, 1200$; $\nu(\text{CH}_2) = 2950$; $\nu_{\text{C-Cl}} = 765$ 。

结果与讨论

1. 聚合物的化学结构

表 2 表明, 这类聚合物都具有相似的化学结构。现以 5-Fu, 氯乙酸 δ -氯代正丁酯和聚合物 PFUE-II-4 的红外光谱为例(见图 1)从图 1 看到 5-Fu 环上的 N—H 特征峰 3140、

860 和 810cm^{-1} 在聚合物图谱中完全消失。而嘧啶环上的 $\text{C}=\text{O}$ 特征峰 1640cm^{-1} 和 $\text{C}-\text{H}$ 特征峰 3080cm^{-1} , $\text{C}-\text{F}$ 特征峰 1270cm^{-1} 仍然存在, 同时在聚合物图谱中出现了与单体氯乙酸 δ -氯代正丁酯相应的特征吸收峰如 $(-\text{CH}_2)_4$ 2925cm^{-1} , $\text{C}-\text{Cl}$ 760cm^{-1} 和 $-\text{C}-\text{O}-\text{O}-$ 1750cm^{-1} 。

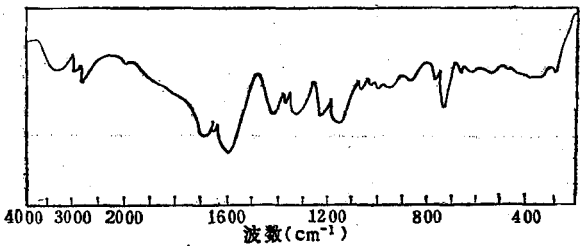


图1 PFUE-II-4 红外光谱图

从 5-Fu, 氯乙酸 δ -氯代正丁酯和(图 2)的 NMR 图谱看, 5-Fu NMR 谱低场的 $\delta 10.5$ 和 11.38 处分别为 5-Fu 环上 H_1 和 H_3 的共振吸收峰, 而在 PFUE-II-4 的 NMR 谱中这两个峰则完全消失。5-Fu 环上的 H_6 及氯乙酸 δ -氯代正丁酯的 H_a 、 H_b 、 H_c 和 H_d 的吸收峰仍然存在。其它的聚合物 NMR 谱也具有类似情况。这些结果以及聚合物的元素分析证实了主链含 5-氟尿嘧啶聚酯具有预期的化学结构 (见反应式)。

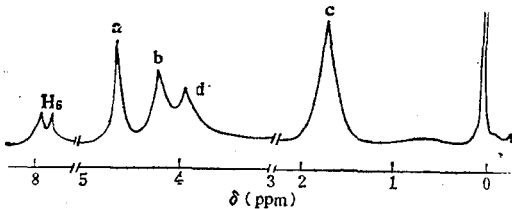


图2 PFUE-II-4 核磁共振图(溶剂: DMSO D6)

2. 药效的初步测定

兹将 PFUE-II-4 的动物抗肿瘤药效试验结果列于表 3, 血药浓度试验结果列于表 4。同时还做了毒性试验, 测得 $LD_{50} = 6000\text{mg/kg}$ 。

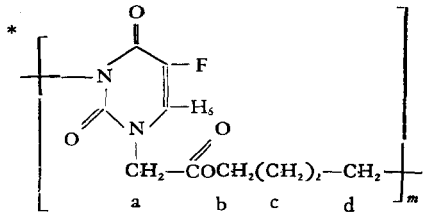


表3 PFUE-II-4 药效试验数据(小白鼠)*

瘤株	剂量 (mg/kg)	给药途径 × 疗程 (d)	动物数		体重变化率(%)		瘤重 (g)		抑制率 (%)	P 值
			C*	T*	C	T	C	T		
			始/末	始/末						
S ₁₈₀	110	ip×7	11/11	10/9	+14.96	-7.2	2.0636	1.444	30.026	<0.025
S ₁₈₀	154	ip×7	12/12	10/10	+23.5	+2.05	2.1708	1.236	43.06	<0.005
S ₁₈₀	130	ip×7	11/11	11/10	+22.05	+15.89	1.827	1.14	37.6	<0.01
S ₁₈₀	190	ip×10	11/11	10/8	+15.5	+11.48	2.50	1.68	32.8	<0.005
HSC	157	ip×7	14/14	10/8	+8.6	+4.6	1.32	0.718	45.6	<0.001

* C* 为实验对照组; T* 为实验治疗组; ip 为腹腔注射; HSC 为肝癌, S₁₈₀ 为肉瘤 180。

以上结果表明, PFUE-II-4 的动物抗肿瘤活性与 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 和嘧啶 (FT-207) 相近。而毒性却比 FT-207 ($LD_{50} = 1000\text{mg/kg}$)^[8] 和 5-Fu ($LD_{50} = 250\text{mg/kg}$)^[8] 低。据报道^[7] FT-207 其抗代谢产物可在血液循环中保持 6 h 以上, 5-Fu 在 2 h 即消失。动物口服 PFUE-II-4 以后, 其吸收半衰期比 FT-207 约长一倍, 消除半衰期是 FT-

207 的 3 倍左右(表 4)。这显示出高分子药物具有较好的药效,毒副作用小和缓释长效的特点。

表 4 血药浓度实验数据^{[7]*}

药 物	吸收半衰期 $t_{1/2Kd}$ (h)	消除半衰期 $t_{1/2B}$ (h)
PFUE-II-4	0.426	27.72
FT-207	0.237	9.86

* 本实验是用家兔口服 PFUE-II-4 混悬液 (400mg/kg) 后,定时抽血,用直接燃烧法及氟离子选择电极法测定氟离子在血液中的浓度。同时与抗肿瘤新药 1-(2' 四氢呋喃基) 5-氟尿嘧啶即喃呋啶 (FT-207) 对照。

致谢 本工作的抗动物肿瘤试验系由武汉医学院药学系曾凡波等同志协助进行,谨此致谢。

参 考 文 献

- [1] Zhou Renxi, Ye Dakeng, Liu Gaowei, Liu zhenhua and Wang Xuan, 27th International Symposium On Macromolecules Abstracts, of Communications Vol. II pp 1335—1339 (Strasbourg, July 6—9 1981.)
- [2] 卓仁禧、陈衡生、刘高伟、刘振华、王 宣,功能高分子学术论文报告预印集 pp46—49 (中国昆明, 1981 年 9 月 11—15 日)
- [3] Dittmer, D. C., Hertler, W. R. and Winicov, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4434.
- [4] Reppe, W. et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 596, 121.
- [5] 张俐娜、程应清、张世村、石玉琴,塑料工业 **1979**, 3, 13.
- [6] 张俐娜,未发表工作。
- [7] 陆明廉,药学通报, **1980**, 15(12), 569.
- [8] 《新抗癌药物研究方法》——美苏专题论文集,人民卫生出版社,1981 年 9 月第一版 295 页。

CHEMOTHERAPEUTIC POLYMERS III.

Synthesis and Biological Activity of Polyesters Containing 5-Fluorouracil in the Main Chain

ZHUO Renxi, CHEN Qusheng, LIU Gaowei

LIU Zhenhua and WANG Xuan

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan)

ABSTRACT

Four new polyesters containing 5-fluorouracil in the main chain were prepared by reacting potassium salt of 5-fluorouracil with ω -chloroalkyl chloroacetates. The chemical structures of these new polyesters had been confirmed by ¹H-NMR, IR and elemental analysis. The antitumor activity of one of these 5-fluorouracil containing polyesters, PFUE-II-4 was tested against sarcoma 180, HSC in mice. It showed good antitumor activity and low toxicity. Blood concentration measurements of PFUE-II-4 after oral administration to rabbits demonstrated that 5-fluorouracil containing polyester has a longer duration of action than that of low molecular weight drug FT-207.