

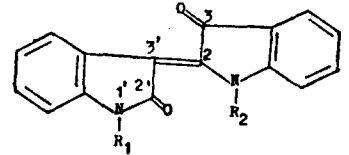
研究简报

靛玉红类化合物的抗肿瘤作用及构效关系的研究

籍 秀 娟 张 福 荣

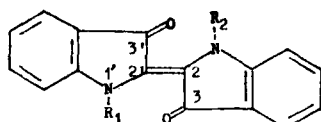
(中国医学科学院药物研究所, 北京)

当归芦荟丸及该方剂中的一个组分青黛, 均经临床证实对慢性粒细胞白血病有一定疗效⁽¹⁾。靛玉红为青黛的有效成分之一, 无论对动物移植性肿瘤及人体肿瘤均显示一定治疗作用^(2~4), 且该药在化学上的新型结构, 引起人们的兴趣。但靛玉红本身水溶性及脂溶性均较差, 经口给药限制其吸收。临床应用过程中, 显效较慢, 在部分病人引起腹痛、腹泻、甚至便血等胃肠道刺激症状。为寻找比靛玉红更理想的新化合物, 阐明这一类型化合物的构效

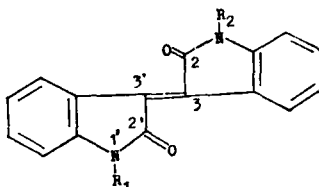


Tab 1. Antitumor effect of indirubin derivatives against Walker 256 in rats

No.	Chemical structure		Dosage (mg/kg)	TWI		Inhibition ratio (Derivative/Indirubin)
	R ₁	R ₂		%	P	
1 (Indirubin)	—H	—H	100 × 9	27.5	<0.02	1
			100 × 9	31.3	<0.01	
			100 × 9	39.2	<0.01	
			100 × 9	45.4	<0.01	
2	—CH ₃	—H	105 × 9	41.5	<0.05	1.0
3	—C ₂ H ₅	—H	110 × 9	57.9	<0.01	1.9
4	—C ₃ H ₇	—H	116 × 9	53.9	<0.01	1.4
5	—C ₄ H ₉	—H	121 × 9	41.1	<0.01	1.1
6	—C ₆ H ₁₁	—H	134 × 9	15.7		0.5
7	—C ₁₀ H ₂₁	—H	150 × 9	19.8		0.6
8	—C ₁₄ H ₂₉	—H	174 × 9	25.2	>0.05	0.8
9	—C ₁₈ H ₃₇	—H	195 × 9	12.7		0.3
10	—CH ₂ —CH—CH ₂ O	—H	121 × 9	6.0		—
11	—COOC ₂ H ₅	—H	127 × 9	48.7	<0.05	1.1
12	—CH ₂ COOH	—H(ip)	20 × 9	38.7	<0.01	1.0
			40 × 9	34.2	<0.05	
13	—CH ₂ —	—H	135 × 9	35.1	=0.05	
14	—OCCH ₃	—H	116 × 9	47.7	<0.01	1.7
15	—CHO	—H	111 × 9	29.0	<0.01	0.8
16	—H	—CH ₃	106 × 9	15.0		0.4
17	—H	—C ₂ H ₅	110 × 9	16.3		—



18	-CH ₃	-H	106 × 9	51.5	<0.01	1.1
19	-C ₂ H ₅	-H	111 × 9	54.6	<0.01	1.2
20	-C ₃ H ₇	-H	116 × 9	15.0		0.4



21	-H	-H	100 × 9	-39.4		
22	-CH ₃	-H	106 × 9	67.0	<0.01	1.5
23	-C ₂ H ₅	-H	111 × 9	48.5	<0.01	1.1
24	-C ₃ H ₇	-H	116 × 9	12.5		0.3
25	-CH ₃	-CH ₃	111 × 9	4.3		-

TWI: Tumor weight inhibition

Tab 2. Comparison of antitumor actions between indirubin and its derivatives or analogues on Walker 256 in rats

Group	Dosage (mg/kg)	No. of animals (initial/final)	Change of body wt. (gm)	Average tumor wt. (gm)	Inhibition* (%)
Control	—	10/10	+22.7	7.4	
N-methylisindirubin	106 × 12	10/9	+ 7.6	2.1	71.6
N'-ethylindirubin	110 × 12	10/8	+ 7.0	1.9	74.3
N'-acetylindirubin	116 × 12	10/10	+19.1	2.6	64.8
Indirubin	100 × 12	10/10	+24.0	3.6	59.4

* P < 0.01

关系, 我所合成室根据不同设想^(5,6)合成了一系列靛玉红衍生物及类似物。本实验室证实大鼠 Walker 256 癌肉瘤及小鼠 Lewis 肺癌对靛玉红较敏感。因此按等克分子剂量对靛玉红及 16 种衍生物 (No. 2~17) 和 8 种类似物 (No. 18~25) 进行此二种模型的疗效比较。

在大鼠 Walker 256 的实验结果表明: 1. 24 个化合物中 13 个有效 (No. 2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 22, 23), 其中 6 个 (No. 2, 5, 11, 18, 19, 23) 保持与靛玉红相当的疗效; 5 个化合物 (No. 3, 4, 12, 14, 22) 疗效高于靛玉红。在这类化合物中其双吲哚骨架无论在 2, 3 位、2, 2 位或 3, 3 位相连, 均能保持其疗效。因此这一类型化合物的结构专属性不强, 不同基团取代或改变骨架连接方式均对疗效影响不大。2. N₁' 位取代能增强该类化合物的抗癌活性。如 -C₂H₅ (No. 3) -C₃H₇ (No. 4) 及 -COCH₃ (No. 14) 等。但链长超过 4 C 以上则疗效降低甚至无效 (No. 6~9), 可能此类化合物脂溶性虽增加, 但分子体积增大, 降低了粘膜上皮的穿透能力, 使吸收减少所致。3. N₂ 位同样以 -CH₃ 或 -C₂H₅ 取代 (No. 16, 17), 可能由于化合物的平面关系被破坏, 产生一定位阻而失效。4. 增强化合物的溶解度也可提高疗效。如 N₁' 位 -CH₂COOH (No. 12) 取代化合物, 由于极性加大, 在碱性条件下其水溶性有所提高, 采用 ip 给药, 相当于 1/2.5~1/5 靛玉红的剂量即可得到与靛玉红相似

的抗肿瘤活性 (表 1)。

根据上述实验结果, 我们从中选出疗效优于靛玉红的化合物 No. 3, 14, 22 在大鼠 Walker 256 及小鼠 Lewis 肺癌上作进一步疗效比较, 结果如表 2 与表 3 所示。3 化合物无论对大鼠 Walker 256 或小鼠 Lewis 肺癌的抑瘤作用均高于靛玉红。特别是化合物 No. 3 和 22 抑瘤作用比 No. 14 更强。该 2 化合物待继续深入研究后, 拟推荐临床试用。

Tab 3. Comparison of antitumor action between indirubin and its derivatives or analogues on Lewis lung carcinoma in mice

Group	Dosage (mg/kg)	No. of animals (initial/final)	Change of body wt. (gm)	Average tumor wt. (gm)	Inhibition (%)
Control	—	10/10	-4.9	3.8	
N-methylisindigotin	106×9	10/10	-3.6	2.0	47.1*
N'-ethylindirubin	110×9	10/10	-1.9	2.5	34.2*
N'-acetylindirubin	116×9	10/10	-3.7	2.8	26.3*
Indirubin [†]	100×9	10/8	-3.8	2.8	26.3**

*P<0.01; **P=0.01

关键词 靛玉红衍生物; 靛玉红类似物; 抗肿瘤作用; 构效关系

参 考 文 献

1. 中国医学科学院某院附属医院血液内科等。当归芦荟丸治疗慢性粒细胞白血病的临床研究。中华内科杂志 1976; 15: 86。
2. 蒋秀娟等。合成靛玉红的抗肿瘤作用及毒性研究。药学报 1981; 16: 146。
3. 中国医学科学院血液学研究所、分院附属医院、基础医学研究所。靛玉红治疗慢性粒细胞白血病的临床与实验研究。中华内科杂志 1979; 18: 83。
4. 中国医学科学院分院附院靛玉红临床治疗协作组靛玉红治疗 314 例慢性粒细胞白血病的临床研究。中华血液学杂志 1980; 1: 132。
5. 吴克美等。抗白血病药物靛玉红的 Ni-取代物的合成。药学报 1984; 19: 513。
6. 吴克美等。抗白血病药物靛玉红的 Ni-烷基取代衍生物及靛兰和异靛兰单取代衍生物的合成。待发表

STUDIES ON ANTINEOPLASTIC ACTION OF INDIRUBIN DERIVATIVES AND ANALOGUES AND THEIR STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS

JI Xiu-Juan and ZHANG Fu-Rong

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT Twenty-four indirubin derivatives or analogues have been subjected to experimental antitumor tests. Preliminary results revealed that 13 compounds showed marked inhibitory action against Walker 256 in rats with a tumor weight inhibition of 29~67%. Among them compounds 3, 4, 12, 14 and 22 exhibited higher activity than indirubin, especially compounds 3 and 22. The structure-activity relationship of this series of indirubin derivatives and its analogues is discussed.

Key words Indirubin derivative; Indirubin analogue; Antineoplastic action; Structure-activity relationship