

磺胺劑亞硝基脲衍生物之分解度研究

姜宏哲

化學系所

摘 要

比較潛能抗癌劑 N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺甲噁性 [1]，N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺甲氧噁嗪 [2]，N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺二甲嘧啶 [3] 及 N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺異噁唑 [4] 等之分解速率，固態狀況時在室溫及 50°C，液態狀況在 pH7.4，37°C 之緩衝溶液中等三種不同狀況下測定，求時間與分解度關係。發現化合物 (2) 在 pH7.4 的緩衝溶液中之半衰期為 60 分與現臨床上使用之烴化劑類抗癌藥 BCNU 相同，因此可能有抗癌作用。

前 言

屬於臨床用烴化劑之亞硝基尿素類 (Nitrosourea) 之抗癌藥有 N-(2-Chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitrosourea (CCNU, Lomustine)¹⁾，N, N-Bis (2-chloroethyl)-N-nitrosourea (BCNU, Carmustine)²⁾，2-Deoxy-2-[(methylnitrosoamino)-carbonyl]amino-D-glucopyranose (Streptozocin)³⁾ 等，但為了發揮更大藥效並減低副作用及毒性，此類藥物仍被繼續研究改進中。

有關亞硝基脲衍生物之抗癌原理⁴⁾，為 N-(2-氯乙基)-N-亞硝基脲衍生物在體內分解後，可生成高度化學活性之烴化基，2-氯乙基碳離子 ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2^{\oplus}$, Carbonium ion)，而易與生物體內之親核基如胺基、硫醇基或各種核苷酸分子中之氮或磷酸根等統合，因此核糖核酸 (RNA) 或去氧核糖核酸 (DNA) 等極易被烴化。凡這些遺傳物質被烴化後將失去細胞之正常功能。若此等影響對癌細胞有特殊選擇性時顯出其抗癌性。已知有抗癌性之亞硝基脲衍生物有下列特徵⁵⁾：(1) 具有高度之脂溶性。(2) 在生物體內分解

極快。(3)分解產物具有烴化作用。就其中第二項化學穩定性而言，已發現亞硝基脲衍生物與人體情況類似的緩衝溶夜中，其半衰期之長短與其活性之間有著某種關係存在，一般而言，半衰期愈短者，則烴化活性愈高，而許多在上述緩衝溶夜中安定的此類化合物無抗癌活性⁶⁾。另外此類化合物之親脂性乃一項有關於活性之重要因素，因親脂性將影響通過細胞膜或腦血管壁之能力⁶⁾。

本人等⁷⁾以親脂性長效型磺胺甲氧噁嗪(Sulfamethoxypridazine)；短效型磺胺甲噁性(Sulfamethoxazole)、磺胺二甲嘧啶(Sulfamethazine)及磺胺異噁性(Sulfisoxazole)等為載體合成該亞硝基脲衍生物：N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺甲噁性[N-(2-Chloroethyl)-N-nitrosoureido-sulfamethoxazole]，N-(2-氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺甲氧噁嗪(2)，N-(2-乙氯乙基)-N-(亞硝基)脲基磺胺二甲嘧啶(3)，N-(2-氯乙基)-N-脲基異噁性(4)等四種抗癌潛能劑如圖一。

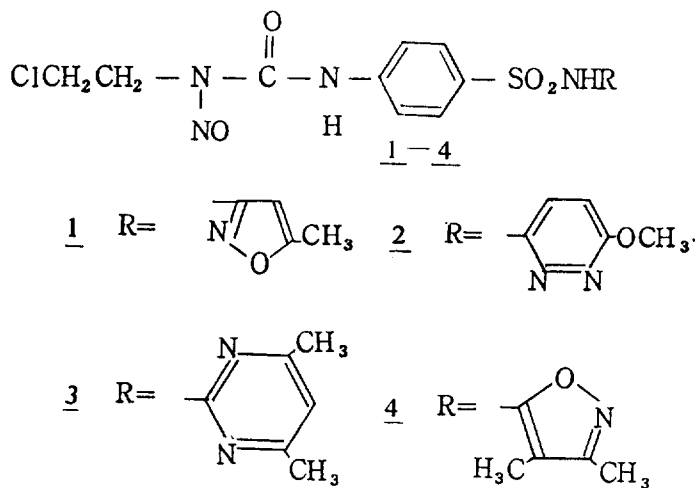


Fig. 1. Nitrosourea Derivatives of Sulfa Drugs (1-4)

Table 1. Decomposition(%) of Compounds(1-4) at Solid State

Compounds	1		2		3		4	
	r.t.	50	r.t.	50	r.t.	50	r.t.	50
Time(day) 10	*	2	3	10	2	5	*	3
32	*	3	8	22	4	13	*	7

r.t. --- room temperature(20-25°C)

* --- Decomposition bellow 1 %

Table 2. Decomposition(%) of Compounds (1-4) in in Buffer Solution

Time(hour)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	4.0
Sample 1	0.0	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.6
2	0.0	36.9	50.0	58.7	62.5	66.4	74.9
3	0.0	16.8	28.4	43.0	48.9	51.6	61.5
4	0.0	0.7	1.6	2.5	3.0	4.5	5.3

爲了初步了解各載體差異所造成之影響，本研究對所合成之亞硝基脲衍生物(1-4)在固態和液態之分解情形作研究。Weeler⁶⁾等爲了模擬人體內之情況，可取37°C，pH值7.4的緩衝液當作研究系統，以分光光度法測定許多亞硝基脲衍生物之分解速率。本研究發現磺胺劑亞硝基脲衍生物(1-4)在上述緩衝液裡其最大紫外吸收光譜在209nm(-N=0)附近會隨時間起衰變，且其吸收值與濃度間有正比之關係而符合Beer之法則。因此便據此進行各化合物(1-4)在溶液中分解速率之測定。關於其固體狀態之穩定度亦根據Beer之法則以紅外光譜定量法進行分析。

實驗部分

儀器：

(1)Perkin-Elmen 567 紅外線譜儀

(2)Beckman Model 25 紫外—可見分光光譜儀

(-)固體在室溫下穩定測試：

分別取化合物 1,2,3,4 各 1 毫克及 200 毫克的溴化鉀並加入 1 毫克的硫氰化鉀 (KSCN) 當內標準，打片後隨即測其紅外光譜，然後密閉於乾燥器內置於室溫下 (20~25°C)，爾後每隔一定時間再取出測其紅外光吸收度。因硫氰化鉀之紅外光譜在 2125 cm^{-1} 附近具有獨特之 C=N 吸收且因硫氰化鉀相當安定，故亞硝基脲衍生物之 C=O 基吸收在 1740 cm^{-1} 作為亞硝基脲衍生物隨著時間衰變之依據與 2125 cm^{-1} 之內標準吸收比較求出其分解之情形。

(一) 固體在 50°C 之下穩定度測試：

同上述之操作，但所控制之溫度為 50°C，打成之薄片皆置於 50°C 之恆溫箱內。上述穩定測試各化合物皆操作三次並求其平均值。

(二) 在 37°C，pH7.4 緩衝溶液中分解情形之測定：

先參照美國藥典所載⁸⁾，配置 pH7.4 之磷酸鉀緩衝溶液，並用 pH 值測定器加以校正。將欲測之化合物 2 毫克溶於 20 毫升的乙醇後，取出 1 毫升並加入上述之緩衝液夜至全部體積為 20 毫升，瓶口加以封閉後，置於 37°C 之震盪水浴中 (shaking water bath)，每隔半小時測量其紫外光吸收度，觀測 209nm 處之衰變。每個化合物皆操作三次，求其平均值後，對各化合物之分解速率作比較。

結果及討論

磺胺劑亞硝基脲衍生物 1-4 固體狀況之穩定度測試結果示於表 1 中，由此表可知，該衍生物在室溫下尚稱安定，但在 50°C 下放置 32 天後分解情形 5-22% 較嚴重。化合物 (1-4) 在溫度 37°C，pH7.4 之緩衝溶液中之分解速率示於表 2，由上述結果得知化合物 2 之半衰期為 60 分，化合物 3 之半衰期為約 120 分，與現臨床上使用之 BCNU 之半衰期約 60⁹⁾ 分略相同。但化合物 1 及 4 之半衰期過長，因此可能無抗癌效果。化合物 1 及 4 其載體分別是磺胺甲噁唑與磺胺異噁唑，上述二磺胺劑之雜環基同屬噁唑類 (Oxazole)，故其衍生物 1 及 4 之穩定性亦相當類似。

誌 謝

本研究所姚介民先生之幫助得以完成，謹致謝忱。

參考文獻

1. Windholz, M.(1983). *The Merck Index*, p796. Rahway:Merck & Co. Inc.

2. Windholz, M. (1983). *The Merck Index* , p257, Rahway: Merck & Co. Inc.
3. Windholz, M. (1983). *The Merck Index* , p1266, Rahway:Merck & Co. Inc.
4. Pratt, W.B., Rudden, R.W. (1979), *The Anticancer Drugs* , P77, New York: Oxford University Press.
5. Oliverio, V.T. (1976). Pharmacology of Nitrosoureas, *Cancer Treatment Report* , 60 , 703-710.
6. Wheeler, G.P. Bowden, B.J., Grimsley, J.A. Lloyd, H.H. (1974). Interrelationships of some chemical, Physicochemical and Biological Activities of Several 1-(2-Haloethyl)-1-nitrosoureas, *Cancer Research* , 34 , 194-200.
7. Chiang, H.C., Yao, K.M., Huang, K.F. (1984). Synthesis of Nitrosourea Analogues of Some Sulfa Drugs, *Proceeding of the National Science Council* , Part A, 8 , 18-22.
8. United State Pharmacopeia Convention (1980). *The United State Pharmacopeia* , p1100, Rockville. United State Pharmacopeia Convention, Inc.
9. Colvin, M., Brundrett, R.B., Cowens, W., Jardine, I., Ludlum, D.B. (1976). A Chemical Basis for the Antitumor Activity of Chloroethylnitrosoureas, *Biochemical Pharmacology* , 25 , 695-704.

DECOMPOSITION STUDIES OF NITROSOUREA DERIVATIVES OF SULFA DRUGS

Hung-Chen Chiang

Graduate Institute of Chemistry

Abstract

This paper attempts to study decomposition of potential anticancer agents, N- (2-chloroethyl) -N-nitrosoureido--sulfamethoxazole (1), N- (2-chloroethyl) -N-nitrosoureido-sulfamethoxypyridazine (2), N-(2-chloroethyl) -N-nitrosoureido-sulfamethazine (3), and N- (2-chloroethyl) -N-nitrosoureido-sulfisoxazole (4) at various conditions such as solid state at room temperature and 50°C , or in buffer solution of pH 7.4 at 37°C . Half life time of compound (2) in pH 7.4 buffer solution shows 60 min. and this value is equal to that of anticancer drug BCNU. So compound (2) might possess an anticancer effect.