



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 188 637** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/4433, A 61 P 35/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98101364/14, 26.06.1996
(24) Дата начала действия патента: 26.06.1996
(30) Приоритет: 29.06.1995 US 08/496,465
(43) Дата публикации заявки: 27.01.2000
(46) Дата публикации: 10.09.2002
(56) Ссылки: RU 2034856 C1, 10.05.1995. US 4973675, 27.11.1990. US 4990538, 05.02.1991. US 5104858, 14.04.1992. GRANT S et al. Characterization of multidrug resistant human erythroleukemia cell line (K 562) exhibiting spontaneous resistance to 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine, Leukemia, 1995, may, 9(5), 808-14.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 29.01.1998
(86) Заявка РСТ: IB 96/00742 (26.06.1996)
(87) Публикация РСТ: WO 97/01336 (16.01.1997)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)
(72) Изобретатель: ПУЭНТЕС Хосе Луис Фернандес (ES), ГАРСИА ГРАВАЛОС Делорес (ES), РОДРИГЕС КЕСАДА Ана (ES)
(73) Патентообладатель:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)
(74) Патентный поверенный:
Миц Александр Владимирович

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ КЛАССА ЛАМЕЛЛАРИНА В СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, и касается способа лечения мультилекарственно резистентных опухолей у млекопитающих, включающих введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества

ингибирующего мультилекарственную резистентность антимультилекарственно резистентного производного ламелларина. Предложенный способ позволяет повысить эффективность лечения и устранить побочные токсические эффекты. 4 с. и 11 з.п.ф-лы, 5 табл.

RU 2 1 8 8 6 3 7 C 2

RU 2 1 8 8 6 3 7 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 188 637** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.7 **A 61 K 31/4433, A 61 P 35/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98101364/14, 26.06.1996
(24) Effective date for property rights: 26.06.1996
(30) Priority: 29.06.1995 US 08/496,465
(43) Application published: 27.01.2000
(46) Date of publication: 10.09.2002
(85) Commencement of national phase: 29.01.1998
(86) PCT application:
IB 96/00742 (26.06.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/01336 (16.01.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
FARMA MAR, S.A. (ES)
(72) Inventor: PUEhNTES Khose Luis Fernandes
(ES),
GARSIA GRAVALOS Delores (ES), RODRIGES
KESADA Ana (ES)
(73) Proprietor:
FARMA MAR, S.A. (ES)
(74) Representative:
Mits Aleksandr Vladimirovich

(54) **METHOD FOR APPLYING LAMELLARINE CLASS ALCALOIDS FOR TREATING DISEASES**

(57) Abstract:
FIELD: medicine. SUBSTANCE: method
involves administering effective dose of

resistant lamellarine derivative inhibiting
multidrug resistance. EFFECT: enhanced
effectiveness of treatment. 15 cl, 5 tbl

RU
2 188 637
C2

RU
2 188 637
C2

Доказано, что морские асцидианы являются ценными источниками алкалоидов различных структур, многие из которых проявляют биологическую активность широкого спектра действия. Представители семейства *Didemnidae* обычно являются организмами с насыщенной окраской, образующими сплошное покрытие и колониальными по образу жизни, и характеристически содержат химические составляющие, которые образуются из аминокислот. Например, полиароматические ламеллариновые алкалоиды, вероятно, являются производными трех тирозиновых остатков. Структура ламелларина была впервые идентифицирована при выделении из моллюска прозобранх вида *Lamellaria* spp., из Палау, но недавно соединения этих структур были обнаружены в дидемнидных асцидианах *Didemnum chartaceum* на Сейшелах. Предполагалось также, что ламелларины могут отдаленно относиться к тунихромам (*tunichrome*), восстанавливающим пигменты крови и выделенным из асцидиана вида *Ascidia nigra*.

Anderson et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 107: 5492-5495 (1985) описали выделение и характеристики четырех полиароматических метаболитов ламелларина A-D, полученных из морского моллюска прозобранха *Lamellaria* sp. Структура ламелларина A была определена путем рентгенокристаллографии, а структуры ламелларинов B-D были установлены посредством обработки данных спектрального анализа. Эта публикация включена здесь в качестве ссылки.

Lindquist et al., *J. Org. Chem.*, 53: 4570-4574 (1988) описали выделение и характеристики четырех новых алкалоидов пластинообразной структуры из морского асцидиана *Didemnum chartaceum* из Индийского океана. Структура ламелларина E была установлена методами спектроскопии и рентгенокристаллографии. Структуры ламелларинов F-H были описаны посредством обработки данных ЯМР-спектроскопии. Эта публикация включена здесь в качестве ссылки.

Carroll et al., *Aust. J. Chem.*, 46: 489-501 (1993) описали шесть новых полиароматических алкалоидов, ламелларины I, J, K, L, M и триацетат ламелларина N и четыре известных алкалоида этого типа, ламелларины A, B, C и триацетат ламелларина D, выделенные из морского асцидиана вида *Didemnum* sp. Эта публикация включена здесь в качестве ссылки.

Найдено, что ламеллариновые производные, описанные здесь, являются нетоксичными ингибиторами приобретенной мультилекарственной резистентности (МЛР), которая становится главной проблемой в лечении различных опухолевых заболеваний человека. Было также обнаружено, что ламеллариновые производные являются цитотоксичными по отношению к МЛР клеткам. Обе эти активности могут использоваться при лечении МЛР опухолей.

Лекарства, обладающие доказанной противоопухолевой химиотерапевтической активностью, у которых наблюдается мультилекарственная резистентность, включают винбластин, винкрестин, этопозид, тенипозид, доксорубицин (адриамицин),

даунорубицин, плизмацин (митрамицин) и актиномицин D. Многие опухоли являются наследственно мультилекарственно резистентными (например, аденокарциномы толстой кишки и почки), в то время как другие опухоли приобретают мультилекарственную резистентность в процессе лечения (например, нейробластома и детская лейкемия).

Не заостряя внимание на основополагающей теории, считают, что *mdr* ген кодирует гликопротеид (P-170 или P-гликопротеид). Этот белок является жестким, чтобы действовать в качестве энергетически независимого отсасывающего насоса, который используется в нормальных клетках, а также в раковых клетках для их детоксикации. Но когда последние способны преодолеть экспрессию гена, влияние противоопухолевого лекарства в таких клетках в значительной степени снижается и, следовательно, появляется МЛР фенотип. См., например, Deuchars et al., *Seminars in Oncology*, 16:156-165(1989) и Gottesman et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 62:385-427(1993). Существуют два способа преодоления МЛР: (1) найти ингибиторы P-170 или (2) найти лекарства, которые являются активными против МЛР линий раковых клеток, а также являются нормальной контрастью для указанных линий клеток.

Ингибиторы МЛР представляют собой реагенты, которые используются для восстановления чувствительности к лекарствам некоторых опухолевых клеток с мультилекарственной резистентностью. Как известно, реагентами, обладающими такой способностью, являются некоторые вещества, блокирующие транспорт кальция (например, верапамил) и некоторые ингибиторы калмодулина (например, трифторпиразин). Однако клиническое применение этих соединений ограничивается их побочными токсическими действиями. См. Ozols et al., *J. Clin. Oncol.*, 5: 541-547(1987), и Twentyman et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12: 1355(1986). Поэтому сведение к минимуму (или удаление) таких побочных токсичных эффектов является важным фактором в отборе ингибитора МЛР.

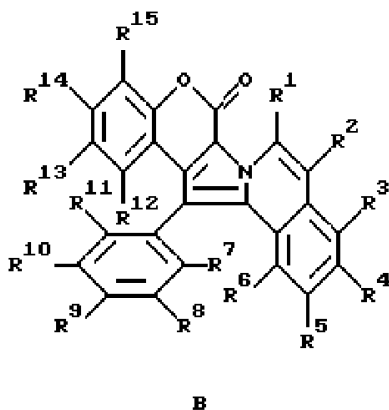
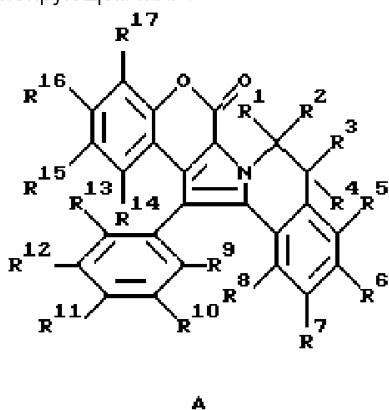
Поскольку верапамил был описан первым, были описаны несколько соединений из природных продуктов, преодолевающих или ингибирующих МЛР. Примеры таких соединений включают растительный алкалоид таилбластин (см. Chen et al., *Cancer Res.*, 53:2544-2547(1993)) и морской природный продукт пателламинд D (см. Williams et al., *Cancer Letters*, 71:97-102(1993)). Другими примерами соединений, активных против МЛР, являются пептидный циклоспорин А (см. Beck et al., *Biochem. Pharmacol.*, 43: 89-93 (1992)), гетероциклическое соединение 5-N-ацетилардеемин (см. Karwowsky et al., *J. Antibiotics*, 46: 374-379 (1993)), геодиамолит А, джаспамид и гласиастерол А (*glaciasterol* А) (см. Stingi et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 30: 401-406 (1992)). Таким образом, поиск новых ингибиторов МЛР и соединений, активных против МЛР клеток, продолжается.

Краткое описание изобретения
Обнаружено, что производные ламелларина, описанные здесь, являются

нетоксичными ингибиторами приобретенной мультилекарственной резистентности (МЛР), к действию большого количества, которая стала главной проблемой при лечении различных опухолей человека. Обнаружено также, что производные ламелларина цитотоксичны по отношению к МЛР клеткам. Обе эти активности могут использоваться при лечении МЛР опухолей. Как описано выше, полагают, что МЛР связана с некоторыми изменениями в опухолевых клетках, включая сверхэкспрессию определенного высокомолекулярного мембранного гликопротеида и снижение способности опухолевой клетки накапливать и удерживать химиотерапевтические агенты.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения определенных опухолей эффективным анти-МЛР количеством, то есть количеством, которое либо эффективно ингибирует МЛР, либо оказывает эффективное цитотоксическое действие, либо и то, и другое, одного или нескольких производных ламелларина, которые, как установлено, являются эффективными противоопухолевыми агентами в отношении МЛР клеток.

Итак, в одном предпочтительном воплощении данного изобретения предлагается способ лечения (то есть замедлением или остановкой роста) МЛР опухолей, включающий введение соединения, имеющего одну (или обе) из следующих формул, в количестве, эффективно ингибирующем МЛР:



где R1-R17 (в формуле A) или R1-R15 (в формуле B) могут быть одинаковыми или могут отличаться и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

Таким образом, во втором предпочтительном воплощении настоящего изобретения предлагается способ лечения

(т.е. замедления или остановки роста) МЛР опухолей, включающий введение эффективного в отношении МЛР клеток цитотоксического количества анти-МЛР производного ламелларина, а именно формулы A или B, которые представлены выше.

Следовательно, настоящее изобретение относится к способам лечения с использованием производных ламелларина, описываемых двумя общими формулами A и B, и более конкретно к способам лечения с использованием ламелларинов, представленных в табл. 1, в качестве особенно предпочтительных примеров соединений, используемых в настоящем изобретении. В табл. 1 приведено строение известных производных ламелларинов.

Подробное описание предпочтительных воплощений

Как описано выше, настоящее изобретение относится к новым способам лечения опухолей у млекопитающих, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, ламелларина либо в качестве ингибиторов МЛР активности, либо в качестве МЛР-цитотоксичных соединений. Таким образом, ламелларины могут применяться против МЛР опухолей либо сами по себе, либо в сочетании с другими противоопухолевыми лекарственными средствами как эффективные способы лечения МЛР клеток.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько производных ламелларина, которые могут использоваться, как здесь описано. Кроме того, такие фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или несколько других противоопухолевых лекарственных средств, в частности таких, к которым наблюдалась мультилекарственная резистентность, включая, например, винбластин, винкристин, этопозид, тенипозид, доксарубицин (адриамицин), даунорубицин, пликамицин (митрамицин) и актиномицин D.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к способу усиления противоопухолевого химиотерапевтического действия лекарственных средств, которые вызывают МЛР у пациентов, нуждающихся в таком лечении, который включает совместное введение (одновременно или последовательно) противоопухолевого лекарства, вызывающего МЛР, и эффективного анти-МЛР количества производного ламелларина.

Как здесь показано, было обнаружено, что соединения по данному изобретению проявляют МЛР противоопухолевую активность в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*, поэтому полагают, что эти цитотоксические соединения могут быть использованы в качестве МЛР противоопухолевых соединений для животных и, предпочтительно, для людей.

При использовании в качестве цитотоксических агентов или противоопухолевых ингибиторов МЛР соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены и введены в виде различных стандартных лекарственных форм, особенно в виде стандартных лекарственных

форм для парентерального введения. Специалисту понятно, что стандартные лекарственные формы могут содержать в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений по данному изобретению. Специалисту, вероятно, понятно, что дозы и способы введения будут изменяться в соответствии с потребностями пациента и конкретной активностью активного(ных) ингредиента(тов).

Определение этих параметров является обычной практикой лечащего врача.

В табл. 2 и 3 приводятся дополнительные сведения об активности ламелларинов. Эти данные были получены с помощью методов, описанных далее.

Определение МЛР активности Чувствительные и МЛР клетки выдерживали в фазе логарифмического роста в минимально необходимом количестве среды Игла (Eagle's Minimum Essential Medium) со сбалансированными по Иглу солями (Earle's Balanced Salts), с несущественными аминокислотами, с 2,0 мМ L-глутамина, без бикарбоната натрия (EMEM/neaа), с добавлением 5% фетальной телячьей сыворотки (FSC), 10^{-2} М бикарбоната натрия и 0,1 г/л пенициллина G+0,1 г/л стрептомицинсульфата.

Клеточную цитотоксичность в опытах *in vitro* определяют с использованием бромида 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразола (MTT) от фирмы Sigma, Ref. : 2128 для количественного измерения роста клеток и их жизнеспособности. См. публикацию Т. Massmann, Rapid Colorimetric Assay for Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays, Journal of Immunological Methods, 65: 55-63 (1983).

Используют следующие линии опухолевых клеток: P-833 (ATCC CCL 46), суспензионная культура лимфоидной неоплазмы из мыши DBA/2 и соответствующая линия MDR клеток P-388/SHABEL; СНОВ1 (ATCCCL 16), монослойная культура яичника хомячка китайского и соответствующая линия MDR клеток - СНОС5. См. публикацию Rausher 111 et al., Characterization of Auromycin-Resistant Hamster Cell Mutants that Display a Multidrug Resistance Phenotype, Molecular Pharmacology, 38: 198-206 (1990).

В этом опыте применяют 96-ячеечные клеточные культуральные планшеты диаметром 99 мм. Клетки высевают в ячейки с концентрацией 1×10^3 клеток на ячейку в 100 мкл аликвотах EMEM с 5% FSC, содержащие различные концентрации соответствующих ламелларинов и другие соединения (контроль), которые подлежат испытанию. Высевают также две отдельные серии культур без лекарств, одну - в качестве контроля роста для подтверждения того, что клетки находятся в экспоненциальной фазе роста, другую - без клеток, в качестве контроля среды. Все определения проводят повторно.

После трех дней инкубирования при 37 °С, 10% CO₂ в атмосфере с влажностью 98% в каждую ячейку добавляют 150 мкл МТТ в 100 мкл аликвотах изопропанола. Широкий абсорбционный спектр для изопропанольного раствора кристаллов является оптимальным при 570 нм. Величины оптических плотностей

получают с помощью микропланшетного читающего устройства Dynatech и результаты опыта используют для получения графиков, по которым вычисляют IC₅₀, где IC₅₀ представляет собой концентрацию в опыте, которая дает 50% ингибирование роста клеток.

Другие биологические свойства

Производные ламелларина также обладают иммуномодулирующей активностью и, таким образом, могут использоваться в качестве иммуномодуляторных соединений. Иммуномодуляторные соединения и композиции, как подразумевает их название, могут использоваться для модулирования или регулирования иммунорегуляторных функций у теплокровных животных. Иммуномодуляторы могут быть иммуностимуляторами для повышения иммунитета для инициирования лечения некоторых заболеваний и расстройств. И, наоборот, они могут быть иммуноингибиторами или иммуносупрессорами для профилактики нежелательных иммунных реакций организма на инородные материалы и аутоиммунных заболеваний.

Установлено, что иммуномодуляторы могут использоваться для лечения системных аутоиммунных заболеваний, таких как красная волчанка, а также заболеваний, связанных с ослаблением иммунитета. Кроме того, иммуномодуляторы могут использоваться в иммунотерапии рака или для профилактики отторжения чужеродных органов или других тканей трансплантата, например почки, сердца или костного мозга.

Ламелларины I, K и L проявляют сравнимую и значительную цитотоксичность в отношении клеток линий P388 и A549 в культуре (IC₅₀=0,25 мг/мл для каждой линии клеток). Ламелларины K и L также проявляют умеренную иммуномодуляторную активность (LeV:VLR 147 и 98 соответственно) и как таковые обладают специфическими свойствами, признаваемыми специалистами.

Как показано в табл.4, производные ламелларина M, J и триацетат N обладают, как было неожиданно обнаружено, антиопухолевыми активностями *in vitro*, которые существенно лучше, особенно в отношении клеток линии A549, чем ламелларины I, K и L.

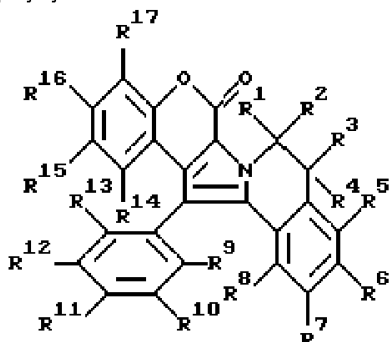
Как показано в табл.5, противоопухолевая активность *in vivo* ламелларина K совпадает с активностью *in vitro*, представленной выше. На основе этих данных делают вывод о том, что производные ламелларина, описанные здесь, могут использоваться в качестве противоопухолевых соединений, в частности, в отношении следующих типов опухолевых клеток: клетки лейкемии (P388), клетки карциномы легкого (A549), клетки карциномы толстой кишки человека (HT-29), клетки меланомы человека (MEL-28).

Настоящее изобретение описано подробно, включая предпочтительные воплощения. Однако, следует учесть, что специалистом при рассмотрении данного изобретения могут быть предприняты изменения и/или усовершенствования данного изобретения, и эти изменения также включены в объем данного изобретения.

Формула изобретения:

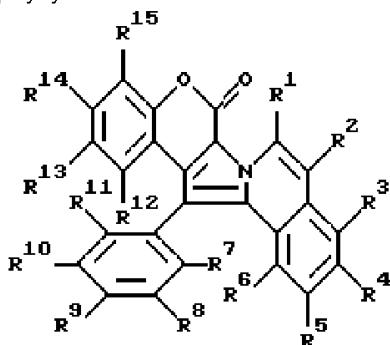
1. Способ лечения мультилекарственно резистентных опухолей у млекопитающих, включающих введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ингибирующего мультилекарственную резистентность антимультилекарственно резистентного производного ламелларина.

2. Способ по п. 1, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R^1 - R^{17} могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

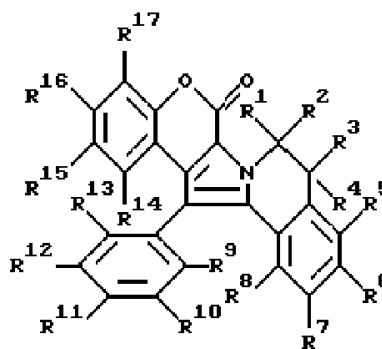
3. Способ по п. 1, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R^1 - R^{15} могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

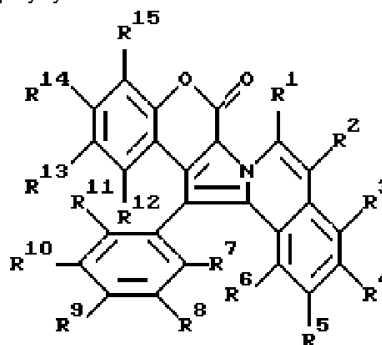
4. Способ лечения мультилекарственно резистентных опухолей у млекопитающих, включающих введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, антимультилекарственно резистентного производного ламелларина, в количестве, которое обеспечивает эффективное цитотоксическое действие в отношении мультилекарственно резистентных клеток.

5. Способ по п. 4, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R^1 - R^{17} могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

6. Способ по п. 4, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:

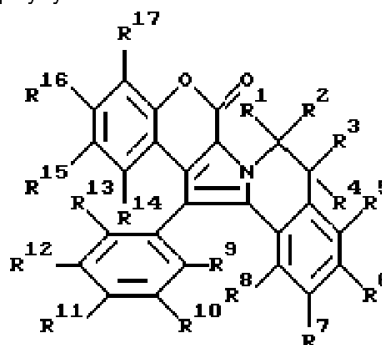


где R^1 - R^{15} могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

7. Фармацевтическая композиция для лечения мультилекарственно резистентных опухолей, содержащая одно или несколько антимультилекарственно резистентные производные ламелларина в сочетании с одним или несколькими противоопухолевыми лекарственными средствами, вызывающими мультилекарственную резистентность.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где противоопухолевое лекарственное средство, вызывающее мультилекарственную резистентность, выбирают из группы, включающей винбластин, винкристин, этопозид, тенипозид, доксарубицин (адримицин), даунорубицин, пликамицин (митрамицин) и актиномицин D.

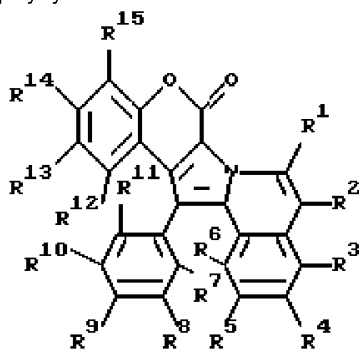
9. Фармацевтическая композиция по п. 7, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R^1 - R^{17} могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы,

включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

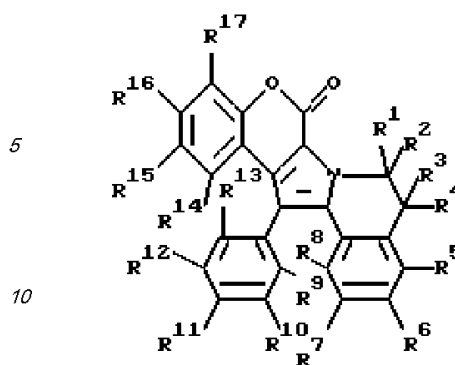
10. Фармацевтическая композиция по п. 7, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R¹-R¹⁵ могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

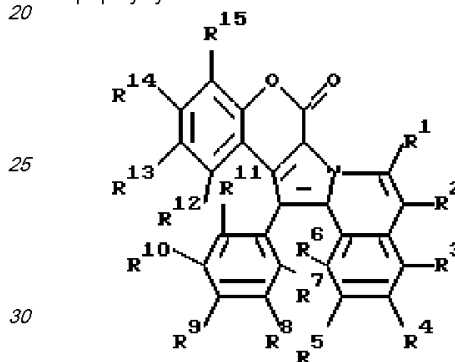
11. Способ усиления противоопухолевого химиотерапевтического действия лекарственных средств, вызывающих у пациентов, нуждающихся в таком лечении, мультилекарственную резистентность, который включает совместное введение противоопухолевого лекарственного средства, вызывающего мультилекарственную резистентность, и эффективного количества антимультилекарственно резистентного производного ламелларина.

12. Способ по п. 11, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R¹-R¹⁷ могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

13. Способ по п. 11, где антимультилекарственно резистентное производное ламелларина имеет следующую формулу:



где R¹-R¹⁵ могут быть одинаковыми или различными и выбраны из группы, включающей -H, -OH, -Me, -Et, -Pro, -OMe, -COMe и -OCOMe.

14. Способ по п. 11, где противоопухолевое лекарственное средство, вызывающее мультилекарственную резистентность, и антимультилекарственно резистентное производное ламелларина вводят одновременно.

15. Способ по п. 11, где противоопухолевое лекарственное средство, вызывающее мультилекарственную резистентность, и антимультилекарственно резистентное производное ламелларина вводят последовательно.

Таблица I

Структура известных пластинчатых соединений

Группа I: Насыщенные пластинки							Группа II: Ненасыщенные пластинки					
Пластинч. соедин.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Пластинч. соедин.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A	OMe	Me	Me	H	H	OH	B	OMe	Me	Me	H	H
I	OMe	Me	Me	Me	H	H	D-триацетат	H	COMe	Me	COMe	COMe
I-ацетат	OMe	Me	Me	Me	COMe	H	M	OH	Me	Me	H	H
I-метилат	OMe	Me	Me	Me	Me	H	M-триацетат	OCOMe	Me	Me	COMe	COMe
J	H	H	Me	Me	H	H	N-триацетат	H	COMe	COMe	Me	COMe
K	OH	Me	Me	H	H	H						
K-триацетат	OCOMe	Me	Me	COMe	COMe	H						
L	H	H	H	Me	H	H						
L-триацетат	H	COMe	COMe	Me	COMe	H						

Таблица II

Токсичность пластинчатых соединений по отношению к чувствительным и устойчивым линиям опухолевых клеток

Пластинч. соеди.	Стандарт.	Активность: IC ₅₀ (µг/мл)			
		Лимфома мыши		Яичник хомячка китайс.	
		P-388	P-388/SCHABEL (MDR)	СНОВ1	СНОСБ (MDR)
A		0,5	0,5	0,2	0,4
B		5,5	5,5	3,0	10,0
D-триацетат		0,07	0,09	0,03	0,04
I		2,5	2,5	0,2	1,0
I-ацетат		5,5	5,5	2,5	5,0
I-метилат		2,5	3,0	0,5	2,5
J		1,5	2,0	0,3	0,6
K		0,1	0,1	0,1	0,4
K-триацетат		0,06	0,1	0,1	0,1
L		0,6	0,7	0,4	0,6
L-триацетат		1,5	1,5	1,5	1,5
M		0,08	0,09	0,4	0,09
M-триацетат		0,6	0,7	0,5	2,0
N-триацетат		0,09	0,2	0,06	0,1
	Адриамицин	0,15	1,2	0,15	3,0
	Верапамил	10,0	10,0	9,0	4,0
	PSC833	0,02	0,05	0,04	0,1

Токсичность адриамицина в отношении устойчивых и клеток (MDR) или в отсутствии
обращающих агентов (R.A.)

Прирост чувствительности (G.S.)= IC_{50} Контроль/ IC_{50} R.A.

Обращающ. Агент (R.A.)	R.A. (μ г/мл)	Лимфома мыши (MDR)		Яичник хомячка китайского (MDR)	
		p- 388/SCHABEL IC_{50} (μ г/мл)	G.S.	CHO5 IC_{50} (μ г/мл)	G.S.
Контроль (один адриамицин)	0	1,2		3,0	
Верапамил	1	0,15	8,0	0,2	15,0
(Контроль)	3	0,06	20,0	0,1	30,0
Пластинчатое соединение А	0,1	0,7	1,7	2,0	1,5
	0,3	0,2	6,0	1,0	3,0
Пластинчатое соединение В	1	0,3	4,0	0,7	4,3
	3	0,15	8,0	0,003	1,000
Пластинчатое соединение	0,01	0,7	1,7	2,5	1,2
D-триацетат	0,03	0,12	10,0	0,003	1,000
Пластинчатое соединение I	0,1	0,4	3,0	0,6	5,0
	0,3	0,15	8,0	0,15	20,0
	1	0,04	30,0	0,01	300
Пластинчатое соединение	1	0,25	4,8	0,4	7,5
I-ацетат	3	0,07	17,1	0,08	37,5
Пластинчатое соединение	0,3	0,2	6,0	0,4	7,5
I-метилат	1	0,04	30,0	0,12	25,0
Пластинчатое соединение J	0,1	0,9	1,3	2,5	1,2
	0,3	0,7	1,7	2,0	1,5
Пластинчатое соединение K	0,03	0,9	1,3	2,0	1,5
	0,1	0,3	4,0	0,9	3,3
Пластинчатое соединение	0,03	0,4	3,0	1,0	3,0
K-триацетат					
Пластинчатое соединение L	0,1	0,4	3,0	2,5	1,2
	0,3	0,003	400	2,0	1,5
Пластинчатое соединение	0,3	0,2	6,0	0,1	30,0
L-триацетат	1	<0,003	>400	0,003	1,000
Пластинчатое соединение M	0,03	1,0	1,2	1,2	2,5
Пластинчатое соединение	0,1	0,6	2,0	2,0	1,5
M-триацетат	0,3	0,4	3,0	1,0	3,0
Пластинчатое соединение	0,01	0,8	1,5	2,0	1,5
N-триацетат	0,03	0,3	4,0	0,4	7,5

Т а б л и ц а IV

Активность соединений пластинчатой структуры в опытах in Vitro в отношении линий
опухолевых клеток (IC_{50} мг/мл)

Пластинчатое соединение	P3388	A549	HT-29	MEL-28
I	1	1	2	-
K	0,25	0,25	1	-
L	0,25	0,25	2	-
M	0,05	0,025	0,5	0,5
J	0,1	0,025	2,5	2,5
N-трацетат	0,1	0,012	5	5

Таблица V

Противоопухолевая активность в опытах in vitro в отношении R388 лимфоцитной лейкемии

Соединение	Доза (мг/кг) введения Всего	Режим & Acute	Вес тела День 0 (г) ± с. откл.	Вес тела День 5 (г) ± с. откл.	Изменение веса тела (г) День 5	Значение времени выживания	% T/C
Пластинч. соединение K (7)	15,000 75,000	1,5 д. i.p.	19,5±0,5	20,7±0,5	1,2	28,3±5,9	>135,0*

R388 клетки (10⁶) имплантируют i.p. самкам мыши CD2F1 в 0 день. Соединения вводят в солевом растворе i.p. на 1-5 дни или 1-9 дни в объеме 0,5 мл/животное. Мышей взвешивают на 0 день и 5 день и ежедневно фиксируют количество умерших животных.
Значительная активность (умеренная): T/C > 125%