

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНО-НАУКОВО-МЕТОДИЧНИЙ ЦЕНТР  
ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ МЕДИЦИНИ



**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НАДАННЯ  
ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ  
ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ**

Медико-юридичні та фармацевтичні аспекти



Київ - 2013

**ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
З ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД  
ГЕТЕРОЦИКЛІВ – ПОХІДНИХ ПУРИНІВ  
ТА ПРИМІДИНІВ**

**О. В. Вільчинська<sup>1</sup> (O. Velchinskaya), Ю. І. Губський<sup>2</sup>  
(Yu. Gubskiy)**

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика (Київ, Україна)*

Проблема лікування хворих на злоякісні новоутворення та пошук ефективних малотоксичних протипухлинних лікарських засобів, що можуть застосовуватися, як хіміотерапевтичні засоби на пізніх стадіях розвитку онкологічних захворювань, є однією з найважливіших в сучасній медицині, медичній та фармацевтичній хімії (Губський Ю. І., Хобзей М. К., 2011).

Знання особливостей ракової клітини, її метаболізму дозволяє прогнозувати напрямок хімічних і біологічних досліджень, проводити цілеспрямований синтез потенціальних ліків, оцінювати можливість їх застосування в онкологічній практиці у якості протипухлинних засобів. Одним з найбільш успішних напрямків пошуку нових протипухлинних засобів є дослідження антиметаболітів піримідинового та пуринового обміну, які виступають в якості преформованих сполук в низці біосинтетичних процесів (ДНК, РНК, специфічні білки), гальмуючи пухлинний ріст. В арсеналі сучасних протипухлинних засобів значне місце займають речовини, що відносяться до

нітрогеновмісних гетероциклічних систем та є біоізостерними аналогами ряду природних сполук.

Однак, зазначений напрямок не є достатньо розвинутим на даний час і потребує більш системного підходу до вирішення питань обґрунтованого відбору перспективних речовин, вивчення можливостей створення на їх основі лікарських форм, дизайну фармакологічних досліджень та аналізу раціональної терапії.

Тому, робота, присвячена вирішенню проблеми створення протипухлинних та протисудомних засобів на основі похідних пуринового і піримідинового ряду, становить значний науковий інтерес.

Нами розроблено новий та модифіковано відомі препаративні методи синтезу моно- та біс-похідних піримідинів, урацилів, імідазолів, бензімідазолів, ксантинів з фармакофорними групами:  $-(HO)C=CHBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-C(CF_3)=C(COOC_2H_5)_2$ ; оригінальних молекулярних сумішей синтезованих речовин з бактерійними лектинами; встановлена хімічна будова і склад сполук; вивчені їх фізико-хімічні властивості. Встановлено, що синтезовані гетероциклічні моно- та біс-похідні, їх молекулярні комплекси з бактерійними лектинами відносяться до малотоксичних, помірнотоксичних та середньотоксичних. На підставі аналізу даних встановлення взаємозв'язку "структура-біологічна дія" вперше проведено пошук речовин з прогнозованою протипухлинною активністю серед синтезованих гетероциклічних сполук у дослідах *in vivo*.

В єдиній експериментальній постановці вперше вивчена протипухлинна активність відібраних сполук – біс-похідних

(мо) заміщених урацилів, бензімідазолів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами у дослідах *in vivo* та *in vitro* на перевивних моделях експериментального пухлинного росту різного гістогенезу та виявлено речовини із значним протипухлинним ефектом.

Так, за новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісного синтону з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензен-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами: N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метил-урацил), N(1)-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил, N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метил-урацил, а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилети-лену з 6-метилурацилом в еквімолярних кількостях в системі розчинників (діетиловий ефір-диметилформамід-гексан-ацетон) синтезовано оригінальне похідне 1,1-дікарбетокси-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил-N(1'))-етилен.

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [1]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14 добу після введення.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук – гострої токсичності показало, що

сполука N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) відноситься до малотоксичних: ЛД50 їх складає 490 мг/кг. У лабораторних тварин спостерігалися тонічні судомні впродовж 1–2 годин, блювота.

Монопохідні N(1)-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил, N(1)-(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил, 1,1-дікарбестоки-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил-N(1'))-етилен відносяться також до малотоксичних сполук, ЛД50 їх дорівнює 480 мг/кг, 465 мг/кг та 580 мг/кг, відповідно. Препарат порівняння 5-фторурацил (5-ФУ) відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД50 5-ФУ складає 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 6-метилурацилу N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-ФУ.

Крім того, згідно зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [2, 3].

При вивченні протипухлинної активності біс-похідного N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) як модель використовували злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [4]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення вважався відсоток

гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25%. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4 – 1/5 ЛД50. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу його розчиняли у фізіологічному розчині. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного зменшилася до  $1,89 \pm 0,091$  мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 30,41% гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою – біс-похідним N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного N(1),N(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) при пухлинах головного мозку.

Таким чином, синтезовані моно- та біс-похідні гетероциклів є перспективними сполуками з потенційною протипухлинною активністю, які викликають зацікавленість, а їх виявлені біологічні властивості спонукають до більш поглибленого комплексного вивчення як фізико-хімічних, так й біологічних властивостей, з метою створення нових протипухлинних лікарських засобів на їх основі.

### Літературні джерела

Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения среди эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.

Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // Anesthesiol. – 1963. Vol. 24. – P. 29-37.

Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // Biochem. Pharmacol. – 1977. – Vol.26. P. 2091-2094.

Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, Голдина, А. Кляйна]. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.