

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Індекс 74192  
ISSN 1029-4244



ЛЬВІВСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ  
МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТУ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО -  
225 РОКІВ

**АСТА**

2009, Vol. 15, № 4

**MEDICA**

**LEOPOLIENSIA**

**Н.В. Скрипник**  
ОЦІНКА РОЛІ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В КРОВІ У ХВОРИХ  
НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ  
В РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЯРУСАХ УКРАЇНСЬКИХ КАРПАТ

**В.А. Гриб**  
РОЛЬ ЕНДОТЕЛІЙНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА КЛІНІЧНОМУ  
ПЕРЕБІГУ ДИСТАЛЬНОЇ СИМЕТРИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ  
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**Погляди. Концепції. Дискусії.**

**А.І. Коваль, І.І. Коваль, Ю.І. Довганик,  
І.І. Маковецький**  
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОДОНТОГЕННОГО НЕКРОТИЧНО-ГНІЙНОГО  
МЕДІАСТИНИТУ, УСКЛАДНЕНОГО ТРАХЕАЛЬНОЮ І СТРАВОХІДНОЮ  
НОРИЦЯМИ ТА ГНІЙНО-ГЕМОРАГІЧНИМ ПЕРИКАРДИТОМ

**Г.Й. Блажівська, І.І. Андрушко**  
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПАРАМЕТРІВ ЕХОГРАФІЧНОЇ  
КАРДИОМЕТРІЇ ТА АТ, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ  
ПОКАЗНИКІВ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ПІДЛІТКІВ,  
ЮНАКІВ ТА ДОРΟΣЛИХ ОСІБ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТІ З НОРМАЛЬНОЮ ТА  
НИЗЬКОЮ МАСОЮ ТІЛА

**О.В. Любінєць**  
СТАН СМЕРТНОСТІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ВІД ХВОРОБ СИСТЕМИ  
КРОВООБІГУ: РЕГІОНАЛЬНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ

**І.М. Куліш, Л.П. Костюк, О.П. Корнійчук,  
В.В. Данилейченко, О.Б. Величко, С.Ю. Любінський,  
О.О. Немченко**  
ДИНАМІКА АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ У ХВОРИХ НА ЛЕПТОСПІРОЗ

**Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна**  
ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛ ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ  
ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЇХ СИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ

**В.О. Куровська, І.Р. Тимофійчук**  
НО-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ЗМІН ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
В ГІПОКАМПІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Огляди літератури**

**І.І. Яцкевич, Ю.С. Коржинський**  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ РЕСПІРАТОРНО-  
СИНЦИТАЛЬНИМ ВІРУСОМ, У НОВОНАРОДЖЕНИХ І НЕМОВЛЯТ

**Ювілей**

**Я. Ганіткевич**  
ДОКТОР ЯРОСЛАВ ВОЄВИДКА - ЛІКАР І ГРОМАДСЬКИЙ ДІЯЧ  
(ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

**77 N.V. Skrypnyk**  
BLOOD TRACE ELEMENT LEVELS IN TYPE II DIABETES PATIENTS WITH  
METABOLIC SYNDROME IN DIFFERENT CLIMATOGRAPHIC ZONES OF  
THE UKRAINIAN CARPATHIANS

**83 V.A. Gryb**  
THE ROLE OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN THE PATHOGENESIS AND  
CLINICAL MANIFESTATIONS OF DISTAL SYMMETRIC  
POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Views. Ideas. Discussions.**

**89 A.I. Koval, I.I. Koval, Y.I. Dovganyk,  
I.I. Makovetsky**  
SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF ODONTOGENIC DESCENDING  
NECROTIZING MEDIASTITIS COMPLICATED BY TRACHEAL AND  
ESOPHAGEAL FISTULAS AND PURULENT HEMORRHAGIC PERICARDITIS

**93 G.J. Blazhievskaya, I.I. Andrushko**  
THE ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC DATA WITH BP AND  
ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL INDICES IN HEALTHY URBAN  
MALE ADOLESCENTS, YOUTHS, AND ADULTS OF NORMAL AND LOW  
BODY WEIGHT

**101 O.V. Lyubinets**  
CARDIOVASCULAR MORTALITY IN UKRAINE:  
REGIONAL DIFFERENCES

**107 I.M. Kulish, L.P. Kostyuk, O.P. Kornichuk,  
V.V. Danyleychenko, O.B. Velychko, S.J. Lubinsky,  
O.O. Nemchenko**  
ANTIBODY PRODUCTION IN PATIENTS WITH LEPTOSPIROSIS

**111 Y.I. Gubskiy, E.V. Welchinska, N.I. Sharikina**  
THE ANTITUMOUR ACTIVITY  
OF SUBSTITUTED URACILS AND SYNTHESIZED DERIVATIVES

**117 V.O. Kurovs'ka, I.R. Timofichuk**  
NO-DEPENDENT CHANGES IN PROTEOLYTIC ACTIVITY IN THE RAT  
HIPPOCAMPUS WITH CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION

**Reviews of literature**

**121 I.I. Yatskevych, Y.S. Korzhynsky**  
FEATURES OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN NEWBORNS AND  
INFANTS

**Anniversary**

**126 Ya. Hanitkevych**  
DR YAROSLAV VOIEVIDKA - PHYSICIAN AND SOCIAL ACTIVIST (100TH  
BIRTHDAY ANNIVERSARY)

## ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛ ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЇХ СИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна<sup>1</sup>

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

<sup>1</sup> Інститут фармакології та токсикології АМН України

### Реферат

Здійснено синтез нових моно- та біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів з галогенвмісткими фармакофорними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$  у складі молекул, вивчено їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Наведені реакції є типовим прикладом реакцій заміщення по гетероатому  $N_{(1)}$  молекули урацилу з використанням у якості другої компоненти реакції відомого інгаляційного анестетика фторотану. Реакції проведено в системі розчинників: бензол-диметилформамід-діетиловий ефір, в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (дуже середовище), при нагріванні протягом від 1,5 до 11,5 годин з наступною очисткою та сушкою отриманих продуктів. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектрів. Чистоту контролювали методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Хроматограми, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектрами вихідних сполук. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу дозволили отримати синтезовані сполуки високої чистоти та збільшити їх практичний вихід до 32-43%. Досліджена токсичність та протипухлинна активність деяких із синтезованих сполук. Виявлено, що нові біс-похідні урацилів мають високу протипухлинну активність на злоякісній гліобластомі людини (критерій активності більший, ніж  $\geq 25\%$ ), що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення як потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

**Ключові слова:** 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, пухлини, краун-ефір

### Abstract

#### THE ANTITUMOUR ACTIVITY OF SUBSTITUTED URACILS AND SYNTHESIZED DERIVATIVES

Y.I. GUBSKIY, E.V. WELCHINSKA, N.I. SHARIKINA<sup>1</sup>

The A.A. Bogomolets National Medical University in Kyiv

<sup>1</sup> Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Sciences of Ukraine in Kyiv

In this paper, the synthesis, characterization, physico-chemical and biological properties, toxicity, and antitumor activity of new mono- and bis-derivatives of 5(6)-substituted uracils with the pharmacophoric groups  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ , and  $-(HO)C=CBrCl$  are reported. The reactions described are a typical example of substitution reactions near

the heteroatom  $N_{(1)}$  of the uracilic molecule using the well-known inhalation anesthetic fluorothane as the second component of the reaction. The reactions were carried out with a system of solvents: benzene-dimethylformamide-diethylated ester under phase-transfer conditions in alkaline medium with catalysis by the 18-crown-6-complex with heating lasting from 1.5 to 11.5 hours, followed by cleaning and drying of the products obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed based on elemental analysis, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectra. The purity was tested using thin-layer and gas-liquid chromatography. IR spectra were recorded in a UR-20 spectrometer (Charles Ceise Hena, Germany). The NMR<sup>1</sup>H-spectra were recorded in DMCO-d6 and CDCl<sub>3</sub> with TMS or GMDS as the internal standard on a 200-132-MHz Bruker WP-200 (Bruker, Switzerland) or a Varian T-60 spectrometer (Varian, USA). Chromatograms, IR-spectra, and NMR<sup>1</sup>H-spectra of the finished products were identified and compared with the chromatograms, IR-spectra, and NMR<sup>1</sup>H-spectra of the initial products. Verification of the conditions of the reactions and appropriate changes in synthesis methods resulted in obtaining synthesized compounds with high purity and increased practical yield (32%-43%). The critical toxicity and antitumor activity of some of the synthesized compounds were examined. A strong antitumor effect of some new bis-derivatives of uracils on heterotransplants of human glioma cancer was identified. Further investigation of the role of these physiologically active compounds as potential antitumor drugs in the treatment of human cancers is warranted.

**Key words:** 5-methyluracil, 6-methyluracil, fluorothane, cancer, crown-ether

### Вступ

Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил, або його похідні, будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітору ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини [1, 11, 12]. Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних сполук. Крім того, введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до

підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [6, 10]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів в нових молекулах викликана також посиленням антиметаболітних властивостей цих сполук. В літературі описано метод введення до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця фармакофорної групи  $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$  при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук [3, 5]. Взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилена, який безпосередньо реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Дана реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє подальше введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

#### Матеріал і методи

Сполуки (I-X) синтезовано на кафедрі біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, досліджено в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Сполуки (I-X) отримано шляхом взаємодії фторотану у якості фторвмісного синтону з 5(6)-заміщеними урацилами у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище). Проведені реакції є типовим прикладом реакцій заміщення по гетероатому  $\text{N}_{(1)}$  молекули урацилу з використанням у якості другої компоненти реакції відомого інгаляційного анестетика фторотану. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: збільшення часу нагрівання та промивання залишку - осаду під час фільтрування у вакуумі сумішшю (сухий гексан-діетиловий ефір, 1:1) дозволили збільшити практичний вихід сполук (I-X) до 32-43 %.

Індивідуальність синтезованих сполук (I-X) контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластинах

Silufol-254. ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР<sup>1</sup>H синтезованих сполук (I-X) записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів  $\text{DMSO-D}_6$  та  $\text{CDCl}_3$  (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС). Хроматограми, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектрами вихідних сполук. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованих сполук відповідають обчисленим значенням.

Моно-похідні урацилів I-VIII отримують наступним чином:  $\text{N}_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I),  $\text{N}_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (V). Приготування розчину № 1. 0,40 г гідроксиду калію (0,0079 моль); 0,040 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту - калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру. Приготування розчину № 2. 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60-80°C 1,5 години, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1:1), сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення (I). Вихід 0,76 г (32 %). Т пл. 277-280°C. Знайдено, %: С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 ( $\text{CH}_3$ ). ЯМР<sup>1</sup>H: 1,71 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ ); 7,22 (H, с.,  $\text{C}_{(6)}$ H); 10,58 (H, с.,  $2\text{N}_{(3)}$ H). Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок - масло кристалізують із суміші діетило-

вий ефір - гексан (1:1). Осад, що випав, сушать на повітрі. Сполука V - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %). Т пл. 272-276°C. Знайдено, %: C 30,0; H 2,2; N 9,9.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: C 29,9; H 2,2; N 10,0. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 ( $CH_3$ ); 3200-3400 (OH). ЯМР<sup>1</sup>H: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,62 (H, с., 2  $N_{(3)}H$ ); 11,03 (H, с., OH). Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил(II),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (VI) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил(III),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-фторурацил(VII) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-фторурацилу;  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-бром-урацил (IV),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бром-урацил (VIII) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бром-урацилу.

Сполука II - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). Т пл. 280-283°C. Знайдено, %: C 27,5; H 1,9; N 9,3; Br 26,25.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: C 27,7; H 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 ( $CH_3$ ). ЯМР<sup>1</sup>H: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(5)}H$ ); 10,62 (H, с., 2  $N_{(3)}H$ ). Сполука VI - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). Т пл. 274-277°C. Знайдено, %: C 30,12; H 2,08; N 9,87.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: C 29,9; H 2,2; N 10,0. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 ( $CH_3$ ); 3200-3400 (OH). ЯМР<sup>1</sup>H: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(5)}H$ ); 10,62 (H, с., 2  $N_{(3)}H$ ); 11,03 (H, с., OH). Сполука III - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %). Т пл. 278-281°C. Знайдено, %: C 23,2; H 0,89; N 9,08; Br 26,0.  $C_6H_3BrClF_3N_2O_2$ . Обчислено, %: C 23,4; H 0,98; N 9,10; Br 25,99. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O). ЯМР<sup>1</sup>H: 7,23 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,58 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ). Сполука VII - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %). Т пл. 275-276°C. Знайдено, %: C 25,15; H 1,1; N 9,77.  $C_6H_3BrClF_2N_2O_3$ . Обчислено, %: C 25,24; H 1,05; N 9,8. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O).

ЯМР<sup>1</sup>H: 7,23 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,58 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ); 10,98 (H, с., OH). Сполука IV - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %). Т пл. 282-285°C. Знайдено, %: C 19,24; H 0,80; N 7,48.  $C_6H_3Br_2ClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: C 19,56; H 0,82; N 7,60. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O). ЯМР<sup>1</sup>H: 7,23 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,56 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ). Сполука VIII - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %). Т пл. 274-277°C. Знайдено, %: C 20,33; H 0,89; N 7,88.  $C_6H_3Br_2ClN_2O_3$ . Обчислено, %: C 20,80; H 0,87; N 8,08. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200-3400 (OH). ЯМР<sup>1</sup>H: 7,23 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,56 (H, с.,  $N_{(3)}H$ ); 10,97 (H, с., OH).

Біс-похідні урацилів IX, X отримують наступним чином:  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(IX). Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль); 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2. 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60°C 11,5 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1:1) та сушать у вакуумі водострумного насосу. Сполука IX кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,2 г (36,8 %). Т пл. з осмоленням 265-268°C. Знайдено, %: C 37,60; H 3,08; N 14,53.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: C 37,1; H 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 615(C-Hal); 1710, 1750(C=O); 2800, 3000 ( $CH_3$ ). ЯМР<sup>1</sup>H: 1,71 (6H, д.,  $J_{HH}^2$  5 Гц, 2 $CH_3$ ); 7,23 (2H, д.,  $J_{HH}^2$  5 Гц, 2 $C_{(6)}H$ ); 10,70 (2H, уш. с., 2 $N_{(3)}H$ ).

Аналогічно синтезують сполуку  $N_{(1)}, N_{(1)'}$ - (2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (X) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу. Сполука X кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,05 г (43%). Т пл. 286-289°C. Знайдено, %: C 38,80; H 3,2; N 14,8.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: C 37,1; H 2,58; N 14,38. ІЧ спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960-970 (trans -C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800-3000 ( $CH_3$ ). ЯМР<sup>1</sup>H: 2,00(6H, с., 2 $CH_3$ ); 5,31 (2H,с., 2 $C_{(5)}$ H); 10,83 (2H, д., 2 $N_{(3)}$  H,  $J_{HH}$  4 9.6 Гц).

Для визначення середньотоксичної дози  $LD_{50}$  синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [4]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою  $22,0 \pm 2,0$  г; шлях введення - підшкірний. Вивчення протипухлинної активності здійснювали згідно рекомендацій Фармакологічного центру МОЗ України в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини. Препарати вводили в дозах, які відповідали 1/4-1/5  $LD_{50}$ . Одержані результати обробляли статистично [9].

### Результати й обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану у якості фторвмісткого синтону з 5(6)-заміщеними урацилами у моляр-

ному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун 6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакоформними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ , (рис. 1)

Визначення одного з головних фармакологічних індексів деяких із синтезованих гетероциклічних моно- та біс-похідних урацилів I, II, V, VI, IX, X - гострої токсичності показало, що вказані сполуки відносяться до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходиться в інтервалі від 465 мг/кг до 515 мг/кг. Раніше нами було встановлено значення  $LD_{50}$  синтезованого біс-похідного 5-фторурацилу (його хімічна будова аналогічна будові сполук IX, X),  $LD_{50}$  його становило 177 мг/кг, що перевищує токсичність сполук I, II, V, VI, IX, X у 2,62 та 2,90 рази [2]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратами порівняння були відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил та синтезована нами раніше сполука біс-похідне 5-фторурацилу. Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впро-

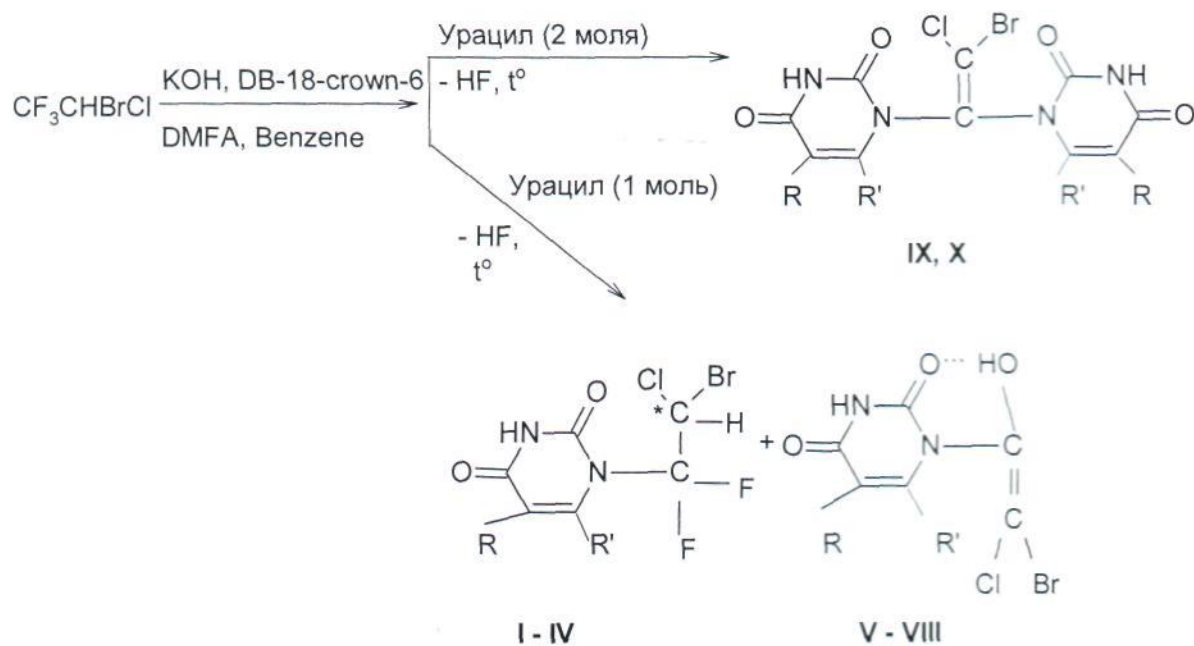


Рис. 1

Моно- та біс-похідні 5(6)-заміщених урацилів,

де,  $R=CH_3, R'=H$  (I, V, IX);  $R=H, R'=CH_3$  (II, VI, X);  $R=F, R'=H$  (III, VII);  $R=Br, R'=H$  (IV, VIII)

довж 1-2 годин, блювота і після 3-5 годин - тремор, (табл. 1):

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило дослідження біс-похідних IX та X, як найбільш близьких за хімічною будовою до описаного нами біс-похідного 5-фторурацилу з протипухлинною активністю [2]. Біс-похідні IX, X досліджено нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного IX зменшилася до  $1,85 \pm 0,091$  мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 29,8% гальмування росту пухлини. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного X 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 потенційними протипухлинними сполуками - біс-похідними IX, X в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресійними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідних IX, X при пухлинах головного мозку.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідні IX, X мають високу протипухлинну активність на злоякісній гліобластомі людини (критерій активності більш, ніж 25%), що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини. Синтезовані монопохідні 5(6)-заміщених урацилів I-VIII відносяться до малотоксичних сполук, але можуть бу-

ти перспективними в подальших біологічних дослідженнях завдяки наявності в молекулах подібних за хімічною будовою фрагментів до досліджених нами біс-похідних IX, X з протипухлинною активністю.

### Висновки

1. Розроблено ефективний метод синтезу нових моно- та біс-похідних заміщених урацилів з фармакофорними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$  взаємодією фторотану у якості фторвмісткого синтону з 5(6)-заміщеними урацилами у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище).
2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу дозволили отримати синтезовані сполуки високої чистоти та збільшити їх практичний вихід до 32-43%.
3. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії, а індивідуальність - методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.
4. Встановлено, що більшість з синтезованих сполук відносяться до малотоксичних сполук: значення їх  $LD_{50}$  знаходиться в інтервалі від 465 мг/кг до 515 мг/кг.
5. Синтезовані біс-похідні 5- та 6-метилурацилів досліджено в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана. Встановлено, що маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії цих сполук зменшилася до  $1,85 \pm 0,091$  мг та  $1,89 \pm 0,091$  мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 29,8% та 30,41% гальмування росту пухлини, відповідно.

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук I, II, V, VI, IX, X у порівнянні з 5-фторурацилом та біс-похідним 5-фторурацилу

Сполука, препарат порівняння	Шлях введення	$LD_{50}$ (миші, мг/кг)
$N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I)	Підшкірний	485
$N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (II)	Підшкірний	480
$N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (V)	Підшкірний	479
$N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (VI)	Підшкірний	465
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(IX)	Підшкірний	515
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)(X)	Підшкірний	495
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) [2]	Підшкірний	177
5-фторурацил		375

6. Зазначений протипухлинний ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідних 5- та 6-метилурацилів при пухлинах головного мозку.

### Література

1. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Барлоу Р. - М.: Изд. ин. лит., 1959. - 107с.
2. Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антиметаболітів піримідинового обміну - біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, Е.О. Коваленко // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту ім. В. Гнатюка. Сер.: біологія. - 2008. - № 1 (35). - С. 62-68.
3. Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // Журн. орг. хим. - 1989. - Т. 25. - С. 2020-2021.
4. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.
5. Радченко О.А. 2-Бром-1,1 -дифтор-2-хлорэтиллированные ацетиленовых спиртов / О.А. Радченко, Е.В. Прошачова, А.Я. Ильченко // Журн. орг. хим. - 1991. - Т.27. - С. 2231-2232.
6. Соединения фтора. Синтез и применение / [под ред. Н. Исикава]. - М.: Мир, 1990. - 265с.
7. Шарикіна Н.І. Провести поглиблене вивчення протипухлинної активності та механізмів дії нових ФАР похідних монофосфонатів / Н.І. Шарикіна, М.І. Голубов, О.О. Сергієнко, А.С. Семеніхіна // К.: Звіт про науково-дослідну роботу ІФТ АМН України. № ДР 0103U000412.- 2005. - 271 с.
8. Шарикіна Н.І. Розробити новий протипухлинний та протиметастазний засіб на основі фосфорильованого урацилу ФП-8 / Н.І. Шарикіна, М.І. Голубов // К.: Звіт про науково-дослідну роботу ІФТ АМН України. № ДР 0106U000871. - 2006. - 176 с.
9. Экспериментальная оценка противопухольных препаратов в СССР и США / [под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна]. - М.: Медицина, 1979.- 296 с.
10. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Ягупольский Л.М.- Киев: Наук. думка, 1988. - 105 с.
11. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // Clin. Pharmacol. - 1999. - Vol.48 - P. 265-277.
12. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda et al. // Annals. of oncol. - 2004. - Vol.15. - P. 1025-1032.