

ISSN 2079-667-6
91720791667002

КЛМ

Український журнал

клінічної та
лабораторної
медицини



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 95910

2 2010

Протипухлинна активність нових похідних 5-метилурацилу

О.В.Вельчинська, В.В.Вільчинська, О.Ю.Лисенко

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
Київ, Україна

Описано нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу та фторвмісних синтонів — фторотану та 1,1-диетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Отримано молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з протипухлинним бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU є малотоксичними: значення LD₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 568 мг/кг до 335 мг/кг. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 29,8% (критерій $\geq 25\%$). Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу (біс-похідне 5-метилурацилу — бактерійний лектин) зареєстровано в пухлині Лимфосаркома Пліса: відсоток гальмування росту пухлини 62,5% (критерій $\geq 50\%$).

Ключові слова: бактерійний лектин, 5-метилурацил, фторотан, пухлина.

ВСТУП

Розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища, є важливою сучасною науковою проблемою. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового

обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот [1]. Кожен рік зростає кількість досліджень щодо синтезу нових біологічно активних похідних 5-заміщених урацилів [2-5]. Експериментально встановлено, що ряд сполук — похідних піримідину (метилурацил, пентоксил та інші) — проявляють анаболічну та антикатаболічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загосненню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб «Метилурацил» проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоєзу [6].

Модифікація гетероциклічної молекули за допомогою введення галоген(фтор)вмісних фармакофорів призводить до підвищення їх розчинності в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп у молекули був досліджений на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

Мета роботи полягла в хімічній модифікації молекули 5-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 5-метилурацилу.

Після конструювання потенційно активних структур розроблені нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу, а також фторвмісних синтонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-диетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність та токсичність деяких із синтезованих похідних 5-метилурацилу, на основі біс-похідного 5-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність та протипухлинна активність.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження стали нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену в якості фторвмістких синтонів; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Vacillus polytuxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержують в такій спосіб: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід, бензол, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводять на газорідному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). ІЧ спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Karl Zeiss Jena», Німеччина). Спектри 1H ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» (виробник «Varian», США) з робочою частотою 200-132 МГц в $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2'-бром-2'-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(I). 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 дільну 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 I — кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід — 1,2 г (36,8%). Т топл. з осмоленням — 265-268°C. Знайдено: С — 37,60%; Н — 3,08%;

N — 14,53%. $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$. Обчислено: С — 37,1%; Н — 2,58%; N — 14,38%. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 515, 615 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2800, 3000 (CH_3). 1H ЯМР: 1,712 (6H, д., $J^2_{H,H}$ 5 Гц, $2CH_3$); 7,229 (2H, д., $J^2_{H,H}$ 5 Гц, $2C_{(6)}H$); 10,7 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$).

Аналогічно синтезують сполуки: $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (II), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (III) із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу.

Сполука II — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 0,76 г (32%). Т топл. — 277-280°C. Знайдено: С — 26,9%; Н — 1,88%; N — 9,19%; Br — 26,21%. $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$. Обчислено: С — 27,7%; Н — 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). 1H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH_3); 7,219 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,580 (H, с., $2N_{(3)}H$). Сполука III — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 0,27 г (25%). Т топл. — 272-276°C. Знайдено: С — 30,0%; Н — 2,2%; N — 9,9%. $C_7H_6BrClN_2O_2$. Обчислено: С — 29,9%; Н — 2,2%; N — 10,0%. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH_3); 3200-3400 (ОН). 1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,62 (H, с., $2N_{(3)}H$); 11,03 (H, с., ОН).

1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил- $N_{(1)}$ -)етилен (IV). Приготування розчину №1. 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через дільну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок — скловидну масу білого кольору — заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують та використовують на наступній стадії реакції. Приготування розчину №2. 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок — масло — очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід — 6,31 г (80%). Т кип. — 56-59°C (25 мм рт.ст.), n_{D}^{25} 1,3010. Знайдено: С — 39,36%; Н — 3,67%; F — 20,75%. $C_9H_{10}ClF_3O_4$. Обчислено: С — 39,37%; Н — 3,64%; F — 20,76%. Приготування розчину №3. До

суміші 0,87 г (0,0069 моль) 5-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 моль; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають по краплям 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ять суміш протягом 2-х годин, фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $N(C_2H_5)_3 \cdot HCl$, розчинники відганяють у вакуумі. Залишок — масло жовтого забарвлення — заливають гексаном та кип'ять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад біло-кремового забарвлення випадає з ацетону (продукт С — IV). Вихід — 0,88 г (35%). $T_{\text{топл.}}$ — 272-275°C. Знайдено: С — 46,13%; Н — 4,08%; N — 7,59%. $C_{14}H_{15}N_2F_3O_6$. Обчислено: С — 46,18%; Н — 4,15%; N — 7,68%. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 400, 415, 470, 560 (CF_3); 600-800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3); 1050-1150 (OCH_3 — OC_2H_5); 1300-1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 ($C=C$); 1710, 1715, 1735 ($C=O$); 3010-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 1,18 (6H, т., $J_{H,H}^1$ 7,0 Гц, $2CH_3$); 1,76 (3H, с., CH_3 при $C_{(5)}N$); 3,737-4,315 (4H, м., $J_{H,H}^2$ 7,0 Гц, $2OCH_2$); 7,78 (1H, д., $J_{H,H}^2$ 10,0 Гц, $C_{(6)}H$); 8,57 (1H, с., $N_{(3)}H$).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки I було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU (далі Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований із ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232-16845 ГАО), виходом за активністю

до 97% та ступенем очистки від 20,7 до 28,8 разу [9]. Молекулярний комплекс «Лектин 102 — біс-похідне 5-метилурацилу» отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози LD_{50} синтезованих сполук використовують експрес-метод В.Б.Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою $22,0 \pm 2,0$ г; шлях введення — підшкірний.

Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають відсоток гальмування росту пухлини — понад 50% [11]. Як модель застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Лімфосаркому Пліса та злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток галь-

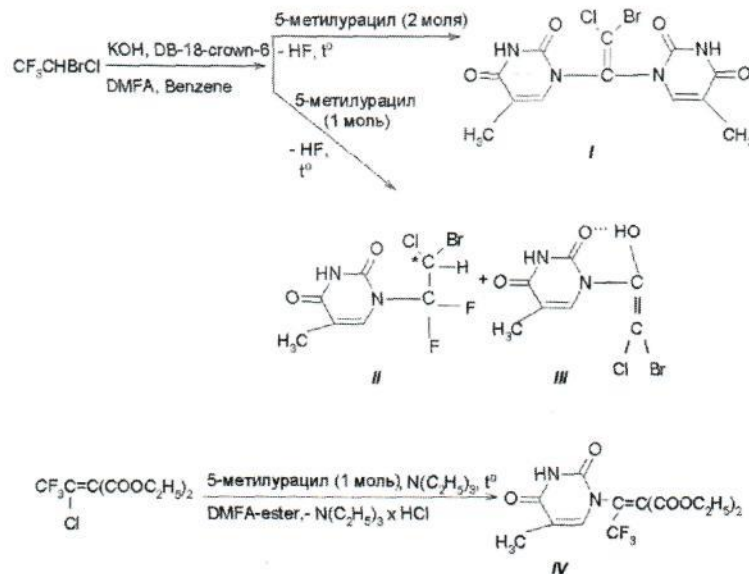


Рис. 1. Моно- та біс-похідні 5-метилурацилу.

ТАБЛИЦЯ 1
**Параметри токсичності сполук I-IV
 та молекулярного комплексу сполуки I
 з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa*
 102 KGU**

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	LD ₅₀ , мг/кг
Сполука I	515	Сполука I + Лектин 102	335
Сполука II	485	–	–
Сполука III	479	–	–
Сполука IV	568	–	–
5-фторурацил (контроль)	375		

мування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25%. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4-1/5 LD₅₀. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу, зазначені речовини розчиняли у фізіологічному розчині.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За новими, розробленими нами методами синтезу взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону з 5-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників «бензол – диметилформамід – діетиловий ефір» в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (дуже середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ (I-III), а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-дітилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників «діетиловий ефір – диметилформамід – гексан – ацетон» синтезовано оригінальне похідне IV (рис. 1).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I-IV та молекулярного комплексу сполуки I з Лектином 102 – гострої токсичності показало, що сполука I та її молекулярний комплекс відносяться до малотоксичних: LD₅₀ їх становить 515 мг/кг та 335 мг/кг, відповідно. Раніше встановлене значення LD₅₀ Лектину 102 дорівнює 248 мг/кг [9]. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж

1–2 годин, блювота. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність Лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного I. Монопохідні II-IV відносяться також до малотоксичних сполук, LD₅₀ їх дорівнює 485 мг/кг, 479 мг/кг та 568 мг/кг, відповідно (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: LD₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 5-метилурацилу I як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Біс-похідне I було досліджене 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 I зменшилася до $1,85 \pm 0,091$ мг, що відповідає за результатами морфологічного контролю 29,8% гальмування росту пухлини. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного I при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу біс-похідного I з Лектином 102 на моделі експериментального пухлинного зросту – Лімфосаркомі Пліса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5% за масою, а препарату порівняння 5-фторурацилу відповідно 55,0% (критерій значущості $\geq 50\%$ гальмування пухлинного росту). Необхідно вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50,0%.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I та його молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту – Лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

ВИСНОВКИ

1. За новими, розробленими нами методами синтезу взаємодією фторотану або іншого фтор-

вмісного синтону 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях в системах розчинників «бензол — диметилформамід — діетиловий ефір» або «діетиловий ефір — диметилформамід — гексан — ацетон» в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу.

2. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

3. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 відносяться до малотоксичних: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі від 568 мг/кг та 335 мг/кг.

4. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 29,8% (критерій значущості $\geq 25\%$).

5. Для молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU — $N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) виявлено значну протипухлинну дію відносно Ліфосаркоми Пліса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,5% (критерій значущості $\geq 50\%$).

ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P.Noordhuis, U.Holwerda // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.
- 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.
- Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B.Longley, D.P.Harkin // *Nature Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 230-238.
- Orjales A. New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT3 antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A.Orjales, R.Mosquera, L.Labeage, R.Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, N 4. — P. 586-593.
- Мнджоян А.Л., Тер-Захарян Ю.З. Биологические свойства химических соединений / А.Л.Мнджоян, Ю.З.Тер-Захарян. — Ереван: Изд. АН Арм.ССР, 1962. — Вып. 1. — 246 с.
- Машковський Д.С. Засоби, які впливають на центральну нервову систему / Д.С.Машковський. — К.: Наукова думка, 1991. — С. 43-44.
- Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М.Ягупольский. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 90-105.
- Welchinska H.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / H.V.Welchinska, V.Pieczuszek, E.A.Kovalenko, N.I.Sharykina et al. // *Мікробіол. журн.* — 2003. — Т.65, №6. — С. 20-25.
- Коваленко Э.А. Поиск продуцентов лектинов среди некоторых видов дрожжей / Э.А.Коваленко, С.С.Нагорная, Е.И.Гетьман [и др.] // *Мікробіол. журнал.* — 2001. — Т.63, №5. — С. 44-48.
- 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.
- Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З.П.Софьиной, А.Б.Сыркина, А.Голдина, А.Кляйна. — М.: Медицина, 1979. — 296 с.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И.Переводчиковой. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.

Е.В.Вельчинская, В.В.Вильчинская, А.Ю.Лысенко. Противоопухолевая активность новых производных 5-метилурацила. Киев, Украина.

Ключевые слова: бактериальный лектин, 5-метилурацил, фторотан, опухоль.

Описаны новые препаративные методы синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе 5-метилурацила и фторсодержащих синтонов — фторотана и 1,1-диэтилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилэтилена. Структура и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии. Получен молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с противоопухолевым бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные 5-метилурацила, молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU относятся к малотоксичным: значения LD_{50} их находятся в интервале от 568 мг/кг до 335 мг/кг. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 29,8% (критерий значимости $\geq 25\%$). Высокий противоопухолевый эффект молекулярного ком-

плекса «бис-производное 5-метилурацила – бактериальный лектин» зарегистрирован на опухоли Лимфосаркома Плисса: торможение роста опухоли достигало 62,5% (критерий значимости $\geq 50\%$).

E.V. Welchinska, V.V. Vilchinska, A.Y. Lisenko.
Antitumour activity of new derivatives of 5-methyluracile. Kyiv, Ukraine.

Key words: bacterial lectine, 5-methyluracile, fluorotane, tumour.

New convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 5-methyluracile and fluoric containing sintones – fluorotane and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-threefluoromethylethylene was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analy-

sis, IR- and ^1H NMR-spectrum. Molecular complex of the bis derivative of 5-methyluracile and antitumour bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained. It was discovered that mono- and bis derivatives of 5-methyluracile which synthesized; molecular complex of bis derivative of 5-methyluracile with bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU applies to a little toxic preparations: its LD_{50} are at the interval from 568 mg/kg to 335 mg/kg. A strongly antitumour effect of bis derivative of 5-methyluracile on the heterotransplantates of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 29,8% has been discovered (the criteria of considerable are $\geq 25\%$). A strongly antitumour effect of molecular complex (bis derivative of 5-methyluracile – bacterial lectine) on Lymphosarcoma Plissa tumour with growth relaxation of tumour mass 62,5% (the criteria of considerable are $\geq 50\%$) has been registered.

Надійшла до редакції 17.02.2010 р.