

Індекс 99810

**Фармакологія  
та лікарська  
токсикологія**

**№ 4(17)**  
**2010**

---

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ**

**У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК**

Фармакологія та лікарська токсикологія. № 4(17) 2010

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ, МЕДИЧНЕ ВИДАННЯ**



О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна<sup>2</sup>, В. В. Вільчинська<sup>1</sup>**Антиметаболіти піримідинового обміну – похідні (2-бром-2 хлоретеніл)-біс-урацилів**<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,<sup>2</sup>ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», м. Київ*Ключові слова:* 5-фторурацил, фторотан, краун-ефір, токсичність

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул є одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1–3]. 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 інгібітора ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

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 молекул. Крім того, введення фтор (галоген) вмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими в зв'язку з легкістю їх транспортування в організмі [4]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів у нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук.

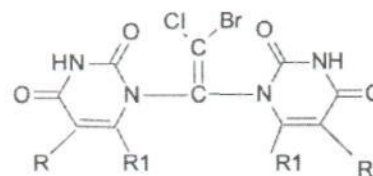
Нами описано метод введення до структури гетероциклічних молекул фармакофорної групи – C = CClBr при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук [5]. Дана реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких

дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

*Мета дослідження* – створення нових сполук – біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів, вивчення їх біологічних властивостей.

У наших попередніх дослідженнях серед значної кількості синтезованих преформованих піримідинів були відібрані сполуки I, II, III зі значною протипухлинною дією [5]. Слід зазначити, що гетероциклічні фрагменти пов'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [6, 7].

Гостру токсичність та протипухлинну активність нових сполук I, II, III наступної формули:



де R = H, R1 = CH<sub>3</sub> (I); R = F, R1 = H (II); R = Br, R1 = H (III)

вивчали в порівнянні з препаратом 5-фторурацил.

Так, протипухлинна дія сполуки II (табл. 1) на 3 моделях експериментальних пухлин перевищує прийнятий критерій значущості (> 50,0 % гальмування пухлинного росту) [8].

Вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) проводили на білих нелінійних мишах – самцях із масою тіла 22 ± 2 г та щурах – самцях із масою тіла 160 ± 20 г при внутрішньоочеревному шляху введення. Результати дослідження обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проведено за

Таблиця 1

Противухлинна активність сполуки  $N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (II) порівняно з 5-фторурацилом при внутрішньоочеревному шляху введення в мишей-носіїв пухлин

Назва сполуки	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г	Гальмування росту пухлин, %
<b>Саркома 180</b>			
Контроль	—	2,22	—
(II)	30,0	1,07	51,7*
<b>Саркома 45</b>			
Контроль	—	62,7	—
(II)	30,0	52,12	16,9*
<b>Лімфосаркома Пліса</b>			
Контроль	—	27,66	—
(II)	50,0	6,83*	75,3**
<b>Карцинома Герена</b>			
(II)	25,0	6,3 ± 0,3	60,6*

Примітки. \*  $P \leq 0,05$  порівняно з контролем; \*\* загибель однієї тварини у дослідній групі.

[9]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння став відомий противухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

При вивченні противухлинної активності синтезованої сполуки  $N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (II) прийнятим критерієм значення для речовини із противухлинною активністю вважалося гальмування росту пухлини понад 50 % [8]. В якості моделей було застосовано перевинні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Саркома 180, Саркома 45, Лімфосаркома Пліса та Карцинома Герена. Курс лікування становив 6 введень через 1 добу при внутрішньоочеревинному шляху введення в дозах 1/4 та 1/5 ЛД<sub>50</sub>. Результати обраховували через 24 години після закінчення лікування.

Вивчення сполук I, II, III (табл. 2) показало, що токсичність для білих мишей похідного 5-фторурацилу (II)

вища, ніж у 5-фторурацилу. Похідні 6-метилурацилу (I) та 5-бромурцилу (III) мають токсичність значно нижчу, ніж 5-фторурацил.

У цілому сполука II на трьох моделях експериментальних пухлин має значну противухлинну дію, яка перевищує таку в 5-фторурацилу, і заслуговує подальшого вивчення її специфічної (противухлинної) активності.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів біс-похідних I, II, III – гострої токсичності показало, що сполуки I та III належать до малотоксичних: ЛД<sub>50</sub> їх дорівнює 515 та 415 мг/кг, відповідно. Сполука II належить також до малотоксичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 разів, відповідно.

Для синтезованої сполуки II відмічено значну противухлинну дію відносно Лімфосаркоми Пліса (75,3 %) та відсутність противухлинного ефекту на Саркомі 45 (16,9 %).

Таблиця 2

Параметри токсичності сполук I, II, III у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполуки	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (I)	515
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (II)	125
$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-бромурцил) (III)	41
5-фторурацил	375



## Висновки

1. Для сполук – похідних (2-бром-2-хлоретеніл)-біс-урацилів вивчена гостра токсичність та протипухлинна дія на трьох моделях експериментальних пухлин.
2. Встановлено, що сполуки I, II, III належать до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходяться в межах від 515 до 125 мг/кг.
3. Для синтезованої сполуки  $N_{(1)},N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (II) відмічено значну протипухлинну дію відносно Лімфосаркоми Плісса (75,3 %) та відсутність протипухлинного ефекту на Саркомі 45 (16,9 %).

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncol.* – 2004. – V. 15. – P. 1025–1032.
2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* – 1999. – V. 48. – P. 265–277.
3. Longley D. B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D. B. Longley, D. P. Harkin // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – V. 4. – P. 230–238.
4. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. – Киев: Наукова думка, 1988. – С. 90–105.
5. Welchinska Hel. V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko, N. I. Sharykina [and al.] // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т. 65, № 6. – С. 20–25.
6. Brody G. L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G. L. Brody, R. B. Sweet // *Anesthesiol.* – 1963. – V. 24. – P. 29–37.
7. Brown B. R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // *Biochem. Pharmacol.* – 1977. – V. 26. – P. 2091–2094.
8. 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.
9. 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.

### **Е. В. Вельчинская, Н. И. Шарыкина, В. В. Вильчинская** Антиметаболиты пиримидинового обмена – производные (2-бром-2 хлорэтеніл)-біс-урацилов

Для соединений – производных (2-бром-2 хлорэтеніл) – біс-урацилов изучена острая токсичность и противоопухолевое действие на трех моделях экспериментальных опухолей. Синтезированные соединения относятся к малотоксичным:  $LD_{50}$  их варьирует в диапазоне от 515 до 125 мг/кг. Для синтезированного соединения  $N_{(1)},N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлорэтеніл)-біс-(5-фторурацил) отмечена значительная противоопухолевая активность относительно Лимфосаркомы Плисса (75,3 %).

*Ключевые слова:* 5-фторурацил, фторотан, краун-эфир, токсичность

### **O. V. Welchinska, N. I. Sharykina, V. V. Vilchinska** Antimetabolites of pyrimidines change – derivatives (2-bromine-2-chlorethenil)-bis-uracils

On three models of experimental tumor an acute toxicity and antitumoral effect has been studied for compounds – derivatives (2-bromine-2-chlorethenil)-bis-uracils.

Compounds synthesized are of little toxic preparations:  $LD_{50}$  are within 515 to 125 mg/kg. A strongly anti-tumor effect of compound  $N_{(1)},N_{(1)}$ -(2''-bromo-2''-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracile) which synthesized on Lymphosarcoma Plissa tumor with growth relaxation of tumor mass 75,3 % has been registered.

*Key words:* 5-fluorouracile, ftorotan, crown-ether, toxicity

Надійшла: 30.05.2010 р.

**Контактна особа:** Вельчинська Олена Василівна, канд. хім. наук, доцент, кафедра біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601. Тел.: (44) 234-80-11. E-mail: elena\_wuu@ukr.net