

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
І КЛІНІЧНА
*МЕДИЦИНА***



2009 № 2



ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина. Морфофункциональные особенности тканей перибронхиальных лимфатических узлов и селезенки при острой сердечной недостаточности</i>	4
<i>Г.Ю. Пишинов, М.М. Діденко, І.В. Завгородній. Особенности морфологических змін у внутрішніх органах щурів під впливом хронічного стресу різного рівня</i>	10
<i>Ю.В. Волкова, В.В. Давыдов. Влияние иммобилизационного стресса на свободнорадикальное окисление белков и липидов в субклеточных фракциях печени крыс разного возраста</i>	16
<i>О.Г. Берченко, В.П. Курочка. Роль olfactorius в лимбико-неокортикальных механизмах агрессивного поведения</i>	23
<i>М.О. Иваненко, Е.В. Кузьменко. Нарушения циркадных ритмов основных гомеостатических систем у онкологических больных</i>	28
<i>І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук. Вплив ципралексу та мелатоніну на циркадний ритм екскреторної функції нирок за умов тривалого постійного освітлення</i>	35
<i>Н.М. Волкова. Вікові особливості автономної регуляції при формуванні метеотропних реакцій в експерименті</i>	39
<i>Л.А. Сиротенко, Н.М. Бречка. Постнатальный розвиток самців щурів під впливом введення в пренатальному періоді інгібіторів фосфодіестеразної активності</i>	43
<i>О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва. Роль структурно-функціонального стану паренхіми щитовидної залози в тиреоїдному канцерогенезі</i>	47
<i>✓ Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна. Хімія фторотану і протипухлинна активність його нових похідних</i>	54
<i>И.В. Киреев. Зависимость острой токсичности и диуретической активности от химической структуры 8-монозамещенных 3-метилксантина</i>	59
<i>Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин. Фотозащитное действие альтана и мази тиотриазолина в эксперименте</i>	63
<i>М.В. Савохина. Изучение жаропонижающего действия метакрукса</i>	68
<i>О.М. Литвинова. Протисудомна активність похідних оксамінових кислот</i>	71
<i>А.В. Лупир. Вплив фліксоназе на мікробний пейзаж хворих на поліпозний риносинусит після поліпоектомії</i>	74
<i>О.А. Наконечна. Вплив простих полієфірів на вміст біогенних амінів і їх попередників у головному мозку експериментальних тварин</i>	79

ТЕРАПІЯ

<i>Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова, Н.Н. Котовщикова. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у больных с сопутствующей патологией</i>	82
<i>Н.П. Колиця, О.В. Петюнина. Значение тропонинов при диагностике острого коронарного синдрома и прогнозирования его осложнений</i>	89
<i>Ю.Г. Горб. Патогенетичні основи та медикаментозна корекція післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка</i>	93

ХІМІЯ ФТОРОТАНУ І ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна*

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

*Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ

Описано новий препаративний метод синтезу моно- та біс-похідних фторотану з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, які отримано на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, 1H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного фторотану та 5-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з гальмуванням пухлинного росту 29,8 % (критерій значущості ≥ 25 %).

Ключові слова: 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, краун-ефір, пухлина.

Як вважають клініцисти, фторотан (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан) є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [1, 2]. Крім того, молекула фторотану поліфункціональна, його можна використовувати в якості фторвмісного синтону при синтезі біологічно активних сполук.

Введення галогеновмісних, особливо фторвмісних, фармакофорів у гетероциклічну молекулу приводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [3]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів у модифікованих молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук. Одним із найактуальніших шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби залишається синтез біологічно активних сполук з потенційними протипухлинними властивостями та створення на їх основі нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот [4–6]. Відомо, що пухлинні клітини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Тому 5-фторурацил або його похідні будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітора ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

Раніше нами було досліджено та описано метод введення до структури гідроксипіримідинів фармакофорної групи $-CF_2CHBrCl$ при використанні в якості фторвмісного синтону фторотану. Гідроксипіримідини в реакціях з фторотаном поведуть себе подібно до фенолів і утворюють відповідні ефіри [7].

Даний метод синтезу нових похідних фторотану перенесено і досліджено нами на 5(6)-заміщених урацилах, що дозволило виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних і потенційно біологічно активних молекул, створених на основі відомого інгаляційного анестетика фторотану.

Метою даної роботи було означення преформованих піримідинів, їх синтез на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів, вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріал і методи. Досліджували нові моно- та біс-похідні, синтезовані на основі фторотану та 5(6)-заміщених урацилів. Абсолютні розчинники одержували наступним способом: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм, диметилформамід і бензол – у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. Інфрачервоні (ІЧ) спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», ФРН). Газорідинну хроматографію проводили на ГРХ «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», ФРН). Спектри 1H ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» (виробник «Varian», США) з робочою частотою 200–132 МГц у $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Монопохідні урацилів I–X отримували наступним чином: $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (VI).

Приготування розчину № 1. 0,44 г гідроксиду калію (0,0079 моль); 0,044 г дибензо-

18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту – калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 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 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С 5 год (реакційна суміш помутніла та набула червоно-коричневого забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Залишок – осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір–гексан (1 : 1), сушать у вакуумі водострунного насоса. Сполука I – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %). $T_{\text{топл.}}$ 277–280 °С. 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., $2N_{(3)}H$). Охолоджений фільтрат залишають стояти ніч, відганяють розчинники. Залишок – масло кристалізує із суміші діетиловий ефір–гексан (1 : 1). Осад, що випав, сушать на повітрі (VI). Вихід 0,27 г (25 %). $T_{\text{топл.}}$ 272–276 °С. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9. $C_7H_6BrClN_2O_3$. 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).

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 (VII) 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 (VIII) 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-бромуррацил (IV), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бромуррацил (IX) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромуррацилу; $N_{(1)}$ -(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил (V), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-нітроурацил (X) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,24 г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу. Сполука II – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). $T_{\text{топл.}}$

280–283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25. $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$. 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: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,620 (H, с., $2N_{(3)}H$). Сполука VII – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). $T_{\text{топл.}}$ 274–277 °С. Знайдено, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87. $C_7H_6BrClN_2O_3$. 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). Сполука III – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %). $T_{\text{топл.}}$ 278–281 °С. Знайдено, %: С 23,2; Н 0,89; N 9,08; Br 26,0. $C_6H_3BrClF_3N_2O_2$. Обчислено, %: С 23,4; Н 0,98; N 9,10; Br 25,99. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O). 1H ЯМР: 7,229 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,582 (H, с., $N_{(3)}H$). Сполука VIII – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %). $T_{\text{топл.}}$ 275–276 °С. Знайдено, %: С 25,15; Н 1,1; N 9,77. $C_6H_3BrClFN_2O_3$. Обчислено, %: С 25,24; Н 1,05; N 9,81. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН). 1H ЯМР: 7,229 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,582 (H, с., $N_{(3)}H$); 10,976 (H, с., ОН). Сполука IV – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %). $T_{\text{топл.}}$ 282–285 °С. Знайдено, %: С 19,24; Н 0,80; N 7,48. $C_6H_3Br_2ClF_2N_2O_2$. Обчислено, %: С 19,56; Н 0,82; N 7,60. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O). 1H ЯМР: 7,228 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,562 (H, с., $N_{(3)}H$). Сполука IX – кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %). $T_{\text{топл.}}$ 273–276 °С. Знайдено, %: С 20,33; Н 0,89; N 7,88. $C_6H_3Br_2ClN_2O_3$. Обчислено, %: С 20,80; Н 0,87; N 8,08. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН). 1H ЯМР: 7,228 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,562 (H, с., $N_{(3)}H$); 10,970 (H, с., ОН). Сполука V – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 1,26 г (48 %). $T_{\text{топл.}}$ 269–271 °С. Знайдено, %: С 21,43; Н 0,88; N 12,34. $C_6H_3BrClF_2N_3O_4$. Обчислено, %: С 21,55; Н 0,90; N 12,55. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 1370–1390 ($\gamma_{NO_2}^e$); 1550–1580 ($\gamma_{NO_2}^{as}$). 1H ЯМР: 7,238 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,569 (H, с., $N_{(3)}H$). Сполука X – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,29 г (12 %). $T_{\text{топл.}}$ 264–268 °С. Знайдено, %: С 22,84; Н 0,86; N 13,38. $C_6H_3BrClN_3O_5$. Обчислено, %: С 23,09; Н 0,96; N 13,46. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 3200–3400 (ОН); 1370–1390 ($\gamma_{NO_2}^e$); 1550–1580 ($\gamma_{NO_2}^{as}$). 1H ЯМР: 7,238 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,569 (H, с., $N_{(3)}H$); 10,977 (H, с., ОН). Аналогічно синтезують біс-похідні XI, XII: $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метил-

урацил) (XI) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу в 40 мл сухого диметилформаміду при нагріванні реакційної суміші до 60 °С 11,5 год, N₍₁₎,N_(1')-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (XII) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру та 1,11 г (0,0089 моль) 6-метилурацилу в 40 мл сухого диметилформаміду при нагріванні реакційної суміші до 60 °С 6 год. Сполуки XI, XII кристалічні порошки кремового забарвлення, нестійкі до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладаються до вихідних урацилів. Сполука XI. Вихід 1,2 г (36,8 %). T_{топл.} з осмоленням 265–268 °С. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53. C₁₂H₁₀BrClN₄O₄. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 515, 615 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2800, 3000 (CH₃). ¹H ЯМР: 1,712 (6H, д., J²_{H,H} 5 Гц, 2CH₃); 7,229 (2H, д., J²_{H,H} 5 Гц, 2C₍₆₎H); 10,7 (2H, уш. с., 2N₍₃₎H). Сполука XII. Вихід 1,05 г (43 %). T_{топл.} 286–289 °С. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. C₂₂H₁₀BrClN₄O₄. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 960–970 (trans –C=C–); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH₃). ¹H ЯМР: 2,004 (6H, с., 2CH₃); 5,313 (2H, с., 2C₍₆₎H); 10,832 (2H, д., 2N₍₃₎H, J⁴_{H,H} 9,6 Гц).

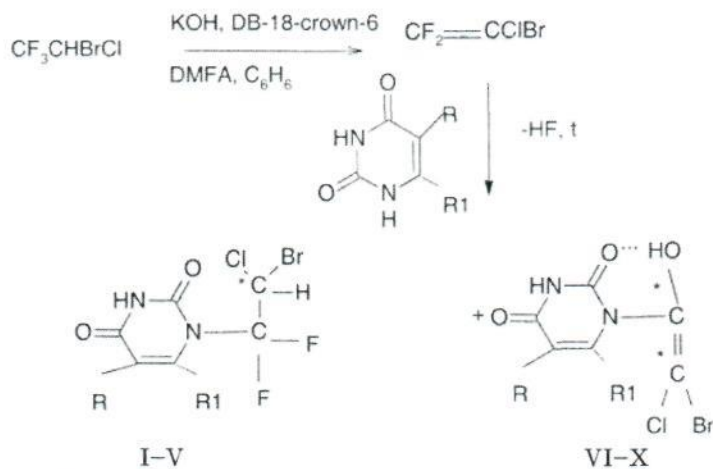
Дослідження протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу XI проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. В досліді використовували білих нелінійних мишей-самців масою (22,0±2,0) г. Як модель використовували злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті. При лікуванні гліобластоми людини критерієм активності був відсоток

гальмування росту гетеротрансплантата гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньочеревному шляху введення згідно з правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4 – 1/5 ЛД₅₀. Результати обраховували через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідне 5-метилурацилу XI розчиняли в ізотонічному розчині NaCl.

Результати та їх обговорення. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону з 5(6)-заміщеними урацилами в молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові монопохідні фторотану I–X та його біс-похідні XI, XII з фармакофорними групами =C=CBrCl, –CF₂–CHBrCl, –(HO)C=CBrCl (схеми 1, 2).

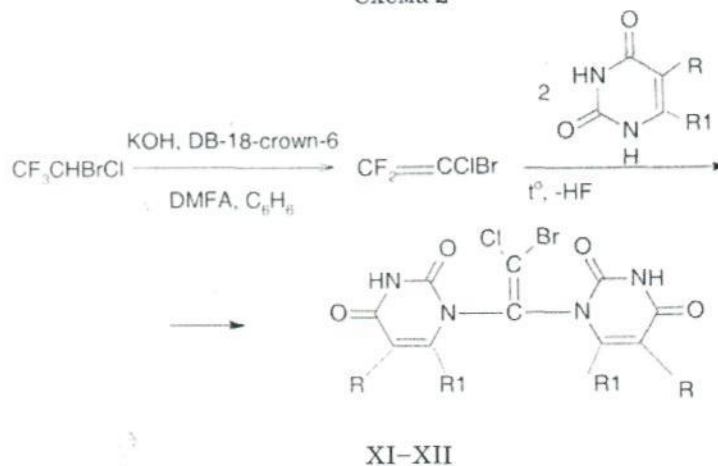
Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-похідне 5-метилурацилу (сполука XI), яке за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близьким до відомого протипухлинного лікарського засобу – 5-фторурацилу. Біс-похідне XI було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті. Маса гетеротрансплантата злоякісної гліоми після дії біс-похідного XI зменшилася до (1,85±0,091) мг, що відповідає, за результатами морфологічного контролю, 29,8 % гальмування росту пухлини (прийнятий критерій значущості ≥25 %).

Схема 1



R = CH₃, R1 = H (I, VI); R = H, R1 = CH₃ (II, VII); R = F, R1 = H (III, VIII); R = Br, R1 = H (IV, IX); R = NO₂, R1 = H (V, X)

Схема 2



R = CH₃, R1 = H (XI); R = H, R1 = CH₃ (XII)

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини під час лікування потенційною проти-пухлинною сполукою – біс-похідним XI в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту.

Зазначений ефект вважається вираженням щодо перспективи подальшого вивчення біс-похідного XI при пухлинах головного мозку. Отже, можна зробити висновок, що біс-похідне XI, яке має високу протипухлинну активність на моделі експериментального пухлинного росту з використанням злоякісної гліобластоми людини, значно перевищує прийнятий критерій значущості $\geq 25\%$, що дозволяє розглядати його як фізіологічно активну сполуку з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фтор-

вмісного синтону та 5(6)-заміщених урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові монопохідні фторотану I–X та його біс-похідні XI, XII з фармакоформними групами =C=CBrCl, –CF₂–CHBrCl, –(HO)C=CBrCl.

2. Будову синтезованих сполук I–XII підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. 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 фторотану та 5-метилурацилу XI з гальмуванням пухлинного росту 29,8% (критерій значущості $\geq 25\%$).

Література

1. Brody G.L., Sweet R.B. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 1963; 24: 29–37.
2. Brown B.R., Sipes I.G. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane. *Biochem. Pharmacol.* 1977; 26: 2091–94.
3. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. К.: Наук. думка, 2006: 90–105.
4. Noordhuis P., Holwerda U. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthetase inhibition human colorectal cancer. *Annals. Oncology* 2004; 15: 1025–32.
5. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. *Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 265–277.
6. Longey D.B., Harkin D. Paul, Patrick G. Jonson. 5-fluorouracil – mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews. Cancer* 2003; 3: 330–338.
7. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов. *Хим-фарм. журн.* 1999; 3: 40–42.

ХИМИЯ ФТОРОТАНА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЕГО НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, Н.И. Шарыкин

Описан новый препаративный метод синтеза моно- и бис-производных фторотана с фармакофорными группами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, которые получены на основе фторотана и 5(6)-замещенных урацилов в молярном соотношении 1 : 2 и 1 : 1 в системе растворителей (бензол-диметилформамид-диэтиловый эфир) в условиях межфазного катализа дибензо-18-краун-6-эфиром. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, 1H ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного фторотана и 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с торможением роста опухоли 29,8 % (критерий значимости ≥ 25 %).

Ключевые слова: 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, краун-эфир, опухоль.

CHEMISTRY OF FTOROTAN AND ANTICANCER ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

Yu.I. Gubskiy, O.V. Welchinska, N.I. Sharykina

A new convenient method for the preparation of mono- and bis-derivatives of ftorotan with pharmacophor groups $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, which obtained on the base of ftorotan and of 5(6)-substituted uracils in moles correlation 1 : 2 and 1 : 1 at the system of solutions (benzene-dimethylformamide-diethyl ether) under phase-transfer conditions with dibenzo-18-crown-6-ether as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and 1H NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. A strongly antitumour effect of bis-derivative of ftorotan and 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 is ≥ 25 %).

Key words: 5-methyluracile, 6-methyluracile, ftorotan, crown-ether, cancer.

Поступила 19.01.09