

Тернопільський національний
педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

Наукові записки

Серія: біологія



3 (40)
2009

Ye.M. Andrus, E.M. Reshetnik, T.M. Golorukha, L.A. Latyshenko, O.V. Bondzik, S.P. Vesel'sky, P.I. Yanchuk, M.Yu. Makarchuk

Peter Bogach Institute Science of Physiology biological faculty of Kyiv National University, Ukraine

THE PECULIARITIES OF VASOPRESSIN ACTION ON THE CHOLERESIS IN RATS AT THE M-AND N-CHOLINORECEPTORS STATE MODIFIED

In acute experiments on rats the vasopressin influence on cholesecretion and TBARS contents in the liver tissue has been investigated. It has been established that the stimulate vasopressin action on bile secretion decreases during the M- and N-cholinoreceptors blockade (by atropine and benzoheksonium respectively). Thus, the simpatic and parasympatic units of vegetative nervous system play a certain role in the realization of the vasopressin action on the liver secretory function and take part in the modulation of prooxydante-antioxydante equilibrium in organism.

Keywords : atropine, benzoheksonium, vasopressin, bile, lipid peroxidation

Рекомендує до друку

Надійшла 21.05.2009

О.Б. Столяр

УДК 547.854.4 + 547.431.4 + 547.96

О.В. ВЕЛЬЧИНСЬКА

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
бульвар Т. Шевченко, 13, Київ, 01601

МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЇХ НОВИХ ПОХІДНИХ

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

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 підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук.

В літературі описано метод введення до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця фармакофорної групи $-CF_2CH_2BrCl$ 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-хлоретилену, що безпосередньо реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Ця реакція дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє подальше введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета цієї роботи полягає в означенні преформованих піримідинів, їх синтезі, вивченні фізико-хімічних властивостей, гострої токсичності та протипухлинної активності, а саме: після конструювання потенційно біологічно активних структур нами розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних моно- та біс-похідних урацилів з використанням в синтезі відомого інгаляційного анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), які є перспективними для подальшого дослідження їх протипухлинної активності, оскільки близькі за хімічною будовою до протипухлинного препарату 5-фторурацилу та малотоксичні.

Матеріал і методи досліджень

Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5(6)-заміщених урацилів та фторотану. Абсолютні розчинники одержували так: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір – над металевим натрієм, диметилформамід та бензол – у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводили на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР¹H записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d₆ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [4]. Дослідження здійснені на білих нелінійних мишах-самцях масою 22.0±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, що відповідали 1/4–1/5 ЛД₅₀. Одержані результати обробляли статистично [9].

Результати досліджень та їх обговорення

Моно-похідні урацилів I–VIII отримували так: *N*₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I), *N*₍₁₎-(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретил)-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 перемішували 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 охолоджували до кімнатної температури, додавали 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 розчиняли в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додавали краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішували при температурі 60–80°C 1,5 години (реакційна суміш помутніла та набувала червоно-коричневе забарвлення), фільтрували у гарячому стані, охолоджували, відганяли розчинники. Залишок – осад промивали 30 мл суміші діетиловий ефір - гексан (1:1), сушили у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад світло-коричневого 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. C₇H₆BrClF₂N₂O₂. Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH₃). ¹H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH₃); 7,219 (H, с., C₍₆₎H); 10,580 (H, с., 2N₍₃₎H). Охолоджений фільтрат залишали стояти на ніч, відганяли розчинники. Залишок – олію кристалізували із суміші діетиловий ефір - гексан (1:1). Осад, що випав, сушили на повітрі. Сполука V - кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %). Т пл. 272–276°C. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9. C₇H₆BrClN₂O₃. Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (CH₃); 3200-3400 (OH). ¹H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH₃); 7,26 (H, с., C₍₆₎H); 10,62 (H, с., 2 N₍₃₎H); 11,03 (H, с., OH). Аналогічно синтезували сполуки: *N*₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил(II), *N*₍₁₎-(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретил)-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'-хлоретил)-5-фторурацил(VII) із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,03 г (0,0079 моль) 5-

фторурацилу; $N_{(1)}, N_{(1')}$ -*(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-бромурацил (IV)*, $N_{(1)}$ -*(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-бромурацил (VIII)* із 1,57 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,51 г (0,0079 моль) 5-бромурацилу.

Сполука **II** - кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). Т пл. 280-283°C. 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., $C_{(5)}H$); 10,620 (H, с., $2N_{(3)}H$). Сполука **VI** – кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). Т пл. 274-277°C. 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 (OH). 1H ЯМР: 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 світло-коричневого забарвлення. Вихід 1,04 г (43 %). Т пл. 278-281°C. 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 **VII** – кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 0,17 г (7,5 %). Т пл. 275-276°C. Знайдено, %: С 25,15; Н 1,1; N 9,77. $C_6H_3BrClFN_2O_3$. Обчислено, %: С 25,24; Н 1,05; N 9,8. 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., $N_{(3)}H$); 10,976 (H, с., OH). Сполука **IV** – кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 1,22 г (42 %). Т пл. 282-285 °C. 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 **VIII** – кристалічний осад світло-коричневого забарвлення. Вихід 0,28 г (10,5 %). Т пл. 274-277°C. 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 (OH). 1H ЯМР: 7,228 (H, с., $C_{(6)}H$); 10,562 (H, с., $N_{(3)}H$); 10,970 (H, с., OH).

Біс-похідні урацилів **IX**, **X** отримували 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 перемішували 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 охолоджували до кімнатної температури, додавали 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 розчиняли в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додавали краплями через діляльну лійку до розчину № 1, перемішували при температурі 60°C 11,5 годин, фільтрували у гарячому стані, охолоджували, відганяли простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивали 30 мл суміші діетиловий ефір – гексан (1:1) та сушили у вакуумі водострумного насосу. Сполука **IX** – кристалічний порошок світло-коричневого 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, %: 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., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, $2CH_3$); 7,229 (2H, д., $J_{H,H}^2$ 5 Гц, $2C_{(6)}H$); 10,7 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$).

Аналогічно синтезували 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 світло-коричневого забарвлення. Вихід 1,05 г (43%). Т пл. 286–289°C. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$. Обчислено, %: С 37,1; Н 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). 1H ЯМР: 2,004(6H, с., $2CH_3$); 5,313 (2H,с., $2C_{(5)}H$); 10,832 (2H, д., $2N_{(3)}H$), $J_{H,H}^4$ 9,6 Гц).

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- та біс-похідних 5(6)-замішених урацилів здійснили в Інституті фармакології та токсикології АМН

України. Вивчення параметрів гострої токсичності проводили у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22 ± 2 г при підшкірному шляху введення. Результати досліду обраховували у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили за В.Б. Прозоровським та ін. [4]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. У якості моделі зляксіну гліобластоми людини з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана [7, 8]. При лікуванні гліобластоми критерієм активності був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату – гліоми людини більш, ніж 25%. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, у інтервалі доз 1/4 – 1/5 ЛД₅₀. Результати обраховувалися через 24 години після закінчення лікування.

За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану як фторвмісткого синтону з 5(6)-заміщеними урацилами у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензол-диметилформамід-дістиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, (рис. 1).

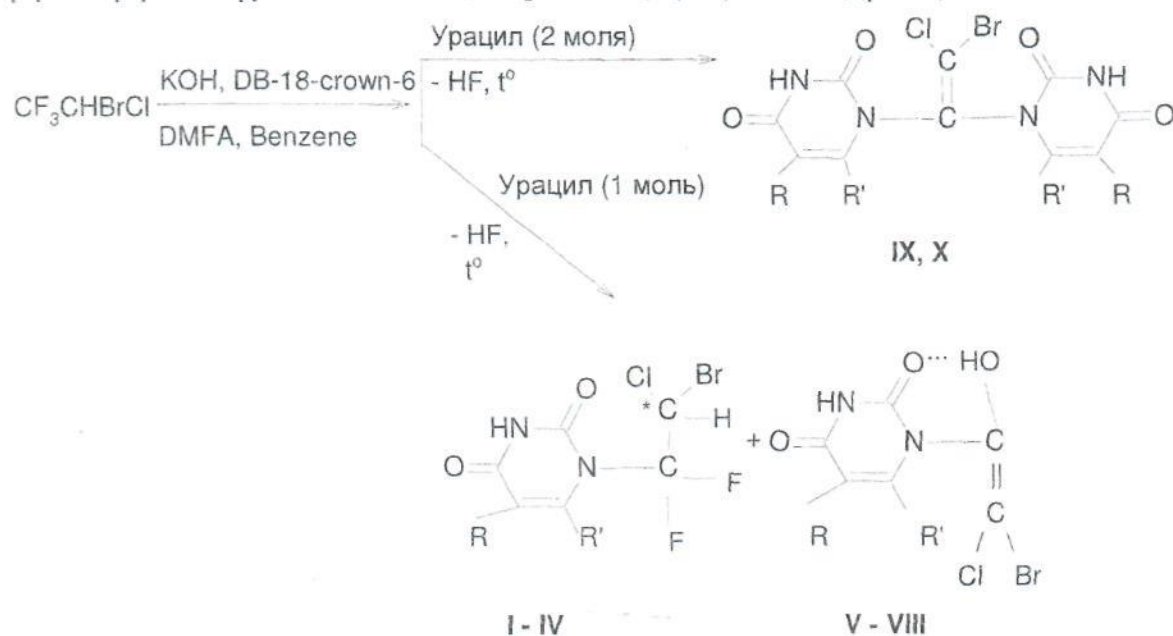


Рис. 1. Моно- та біс-похідні 5(6)-заміщених урацилів: R=CH₃, R'=H (I, V, IX); R=H, R'=CH₃ (II, VI, X); R=F, R'=H (III, VII); R=Br, R'=H (IV, VIII).

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 ЛД₅₀ їх знаходиться в інтервалі від 465 мг/кг до 515 мг/кг. Раніше нами було встановлено значення ЛД₅₀ синтезованого біс-похідного 5-фторурацилу (його хімічна будова аналогічна будові сполук **IX**, **X**), ЛД₅₀ 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 є малотоксичним має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні підшкірно вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та клоніко-тонічні судоми впродовж 1–2 годин, блювота і після 3–5 годин – тремор (табл. 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)
<i>N</i> ₍₁₎ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (I)	Підшкірний	485
<i>N</i> ₍₁₎ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (II)	Підшкірний	480
<i>N</i> ₍₁₎ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (V)	Підшкірний	479
<i>N</i> ₍₁₎ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (VI)	Підшкірний	465
<i>N</i> ₍₁₎ , <i>N</i> _(1') -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(IX)	Підшкірний	515
<i>N</i> ₍₁₎ , <i>N</i> _(1') -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)(X)	Підшкірний	495
<i>N</i> ₍₁₎ , <i>N</i> _(1') -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) [2]	Підшкірний	177
5-фторурацил		375

При вивченні 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 регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідних **IX**, **X** при пухлинах головного мозку.

Висновки

Отже, можна зробити висновок, що біс-похідні **IX**, **X** мають високу протипухлинну активність на злоякісній гліобластомі людини (критерій активності більше, 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** є малотоксичними сполуками, але можуть бути перспективними в подальших біологічних дослідженнях завдяки наявності в молекулах подібних за хімічною будовою фрагментів до досліджених нами біс-похідних **IX**, **X** з протипухлинною активністю.

1. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р. Барлоу – М.: Изд-во 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. Кольчева, 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-хлорэтирование ацетиленовых спиртов / О.А. Радченко, Е.В. Прошакова, А.Я. Ильченко // Журн. орг. хим. – 1991. – Т.27. – С. 2231–2232.

ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН

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 противоопухолевых 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 / Л.М. Ягупольский. – К.: 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.

Е.В. Вельчинская

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев, Украина

МОДИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛ 5(6)-ЗАМЕЩЕННЫХ УРАЦИЛОВ И ПРОТИВООПУХЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ИХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

На базе фторотана (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретана) с 5(6)-замещенными урацилами в условиях межфазного катализа дибензо-18-краун-6-эфиром, разработан новый удобный метод синтеза моно- и бис-производных урацилов с фармакофорными группами: $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$. Структуру и состав синтезированных веществ подтвердили данные элементного анализа, ИК- и ЯМР¹H - спектров. Было обнаружено, что синтезированные, моно- и бис-производные урацилов относятся к малотоксичным веществам: их LD₅₀ находятся в интервале от 515 мг/кг до 465 мг/кг.

Бис-производные соединения 5-метилурацила и 6-метилурацила имеют высокую противоопухолевую активность на гетеротрансплантатах глиомы человека с процентным ослаблением роста рака 29,8% и 30,41% соответственно (критерий значимости $\geq 25\%$).

Ключевые слова: 5-метилурацил, 6-метилурацил, фторотан, опухоли, краун-эфир

O.V. Welchinska

O.O. Bogomolec national medical university, Kyiv, Ukraine

MODIFICATIONS OF 5(6)-SUBSTITUTED MOLECULES OF URACILES AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

A new convenient method for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 5(6)-substituted uraciles and fluorine containing sintone – common anesthetic fitorotan (2-bromo-1,1,1-trifluoro-2-chloroethane) with pharmacophor groups: $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$ was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and ¹H NMR-spectra. It was discovered that compounds which synthesized – mono- and bis derivatives of 5(6)-substituted uraciles applies to a little toxic preparations: its LD₅₀ are at the interval from 515 mg/kg to 465 mg/kg.

A strongly antitumour effect of bis derivative of 5-methyluracile and 6-methyluracile on the heterotransplantates of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 29,8% and 30,41% has been discovered (the criteria of considerable are $\geq 25\%$).

Key words: 5-methyluracile, 6-methyluracile, fitorotan, tumour, crown-ether

Рекомендує до друку

Надійшла 15.04.2009

О.Б. Столяр

ЗМІСТ

БОТАНІКА	3
М.М. БАРНА, Л.С. БАРНА КРЕМЕНЕЦЬ І БОТАНІЧНА НАУКА УНІВЕРСИТЕТУ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА.....	3
ЗООЛОГІЯ І ІХТІОЛОГІЯ	16
Л.В. ГОРОБЕЦЬ, В.В. СЕРЕБРЯКОВ ДОБОВА АКТИВНІСТЬ ПРИЛЬОТУ НА МІСЦЯ ВОДОПОЮ ПТАХІВ ГРАБОВОЇ ДІБРОВИ КАНІВСЬКОГО ПРИРОДНОГО ЗАПОВІДНИКА.....	16
І.С. МИТЯЙ ОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАКА (CORVUS FRUGILEGUS L.) УКРАЇНИ ТА ПРИЛЕГЛИХ ТЕРИТОРІЙ.....	19
В.І. ЩЕРБАК, В.І. УСТИЧ, І.Й. ВЕЛИКОПОЛЬСЬКИЙ, А.І. МРУК РАЙОНУВАННЯ РІЧКИ ІРШАВА ЗА ТАКСОНОМІЧНИМ РІЗНОМАНІТТЯМ ІХТІОФАУНИ.....	25
ФІЗІОЛОГІЯ РОСЛИН І ГЕНЕТИКА	31
О.В. ГУЛАЙ, В.В. ГУЛАЙ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙ КУЛЬТУР ПАТОГЕННИХ ЛЕПТОСПІР НА ПРОДУКТИ РОЗКЛАДУ ЛИСТКОВОГО ОПАДУ ВЕРБИ БІЛОЇ.....	31
ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН	34
Є.М. АНДРУСЬ, Є.М. РЕШЕТНИК, Т.М. ГОВОРУХА, Л.А. ЛАТИШЕНКО, О.В. БОНДЗИК, Г.О. САМОНІНА, С.П. ВЕСЕЛЬСЬКИЙ, П.І. ЯНЧУК, М.Ю. МАКАРЧУК ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЗОПРЕСИНУ НА ХОЛЕРЕЗ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗМІНИ СТАНУ М- ТА Н-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ.....	34
О.В. ВЕЛЬЧИНСЬКА МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЇХ НОВИХ ПОХІДНИХ.....	41
ГІДРОБІОЛОГІЯ	47
О.А. ДАВИДОВ СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ МІКРОФІТОБЕНТОСА ЯК ІНДИКАТОРИ ВПЛИВУ АНТРОПОГЕННИХ ЧИННИКІВ НА ВОДНІ ОБ'ЄКТИ.....	47
А.В. ЛИСИЦЯ, Г.П. ВОЛОВИК, Ю.М. ВОЛКОВ ВПЛИВ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ НА ОКРЕМИХ ПРЕДСТАВНИКІВ ВОДНИХ БІОЦЕНОЗІВ.....	57
Ю.М. СИТНИК ВМІСТ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ В РИБАХ ДЕЯКИХ КАРПАТСЬКИХ ГІРСЬКИХ РІЧОК БАСЕЙНІВ ДНІСТРА ТА ДУНАЮ.....	62
ЕКОЛОГІЯ	67
Д. Д. ГАНЖА КАЛІБРУВАННЯ НАКОПИЧЕННЯ АТМОСФЕРНИХ ДОМІШОК КОРОЮ ДЕРЕВ В РІЗНИХ УМОВАХ ЗАБРУДНЕННЯ ПРИЗЕМНОГО ШАРУ ПОВІТРЯ....	67
Є. Г. МАХРОВА, С. С. РУДЕНКО ФЛУКТУЮЧА АСИМЕТРІЯ ЯК ПОКАЗНИК СТІЙКОСТІ ДЕРЕВНИХ ПОРІД ДО СТРЕСОВИХ ЕКОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ, ІМІТОВАНИХ У МІКРОКОСМАХ.....	72
В.П. СТЕФУРАК, В.І. ШУТАК ВПЛИВ РУБОК ЛІСУ НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ЛІСОВОЇ ПІДСТИЛКИ ТА ҐРУНТУ.....	80