

Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка  
Луганський державний медичний університет

**ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ  
І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ**

Збірник наукових праць  
Випуск 6 (102)

Київ - Луганськ  
2010

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ  
ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

|                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Бородина Н.М., Меркулов В.И., Захарова Э.Б.,<br/>Тютюнник И.В., Кукурекин Ю.В.</b> Особенности те-<br>рапии хронического простато- везикулита.....                                                                                                 | 271 |
| <b>Бездітко П.А., Безкоровайна І.М.</b> Алгоритми па-<br>тогенетичного лікування різних стадій вторинної<br>неоваскулярної глаукоми.....                                                                                                              | 281 |
| <b>Вельчинська О.В.</b> Хімічно модифіковані похідні<br>5-метилурацилу та їх протипухлинна активність....                                                                                                                                             | 292 |
| <b>Гусач В.Ю.</b> Використання мексикору у лікуванні<br>хворих молодого віку із гіпертонічною хворобою в<br>поведнанні з хронічним безкам'яним холециститом....                                                                                       | 301 |
| <b>Галкін О. Ю., Соловйова В. Ф., Дуган О.М.</b> Виз-<br>начення токсичності, фармакологічної та імуно-<br>логічної активності фітопрепарату, що призначе-<br>ний для лікування та профілактики алопеції.....                                         | 307 |
| <b>Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Гончаров О.М.</b> Вплив<br>мілдрокарду на морфо-функціональний стан кардіо-<br>респіраторної системи у хворих на хронічну серце-<br>ву недостатність з супутнім хронічним обструк-<br>тивним захворюванням легень..... | 321 |
| <b>Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Смірнова Я.Ю.</b> Вплив<br>ліпосомальної терапії на морфо-функціональний<br>стан серцево-судинної системи при ревматичних<br>мітральних вадах серця у хворих з супутнім ХОЗЛ.....                                      | 337 |
| <b>Карабут Л.В.</b> Состояние микроциркуляции и ре-<br>ологии крови у лиц с артериальной гипертензией I<br>степени в динамике лечения индапамидом.....                                                                                                | 348 |
| <b>Карташова Е.Н.</b> Гиполипидемическая терапия<br>у больных с хроническим холециститом на фоне<br>ожирения.....                                                                                                                                     | 358 |
| <b>Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко Н.І.,<br/>Мартинюк О.О. Деримедвідь Л.В.</b> Дослідження                                                                                                                                                    |     |

**ХІМІЧНО МОДИФІКОВАНІ ПОХІДНІ  
5-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ЇХ ПРОТИПУХЛИННА  
АКТИВНІСТЬ****О.В. Вельчинська***Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
(Київ)***Вступ**

Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул [1]. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму. Вивчається використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту. Актуальність досліджень підтверджується чисельними роботами вітчизняної та світової літератури [1-3].

Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних 5-фторурацилу та його хімічних аналогів, вивчення їхньої біологічної активності. 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. 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 в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [4, 5]. При цьому зазначена увага до фтормістких фрагментів у нових молекулах передбачає підсилення антиметаболітних властивостей сполук.

**Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології**

**Мета** даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 5-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності синтезованих похідних 5-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу, а також фторвмістких синтонів - загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджено параметри токсичності та протипухлинна активність нових похідних 5-метилурацилу.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єкти дослідження: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, які було синтезовано на основі 5-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену, що використовували у якості фторвмістких синтонів. Абсолютні розчинники одержували перегонкою над  $P_2O_5$  або металевим натрієм, перегонкою у вакуумі або простою перегонкою; сушили над сульфатом магнію безводним. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ виконували на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Nema", Germany). Спектри  $^1H$  ЯМР записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц в  $DMSO-d_6$  з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(r)}$ -(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 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 ДМФА при температурі 60°C. Гарячий розчин № 2 додавали краплями через ділиль-

ну 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), сушили 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 пл. 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<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,712 (6H, д., J<sup>2</sup>H,N 5 Гц, 2CH<sub>3</sub>); 7,229 (2H, д., J<sup>2</sup>H,N 5 Гц, 2C<sub>(6)</sub>H); 10,7 (2H, уш. с., 2N<sub>(3)</sub>H).

Аналогічно синтезували сполуки: N<sub>(1)</sub>-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (**II**), N<sub>(1)</sub>-(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 пл. 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<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,714 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 7,219 (H, с., C<sub>(6)</sub>H); 10,580 (H, с., 2N<sub>(3)</sub>H). Сполука **III** - кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25%). Т пл. 272-276°C. 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<sub>3</sub>); 3200-3400 (OH). <sup>1</sup>H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 7,26 (H, с., C<sub>(6)</sub>H); 10,62 (H, с., 2 N(3)H); 11,03 (H, с., OH).

1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил-N(1')-)-етиле́н (**IV**). Приготування розчину № 1. 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняли в 250 мл метанолу безводного, додавали краплями через ділильну 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'ятили суміш протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури, відганяли простою перегонкою розчинник. Залишок - скловидну масу білого кольору заливали діетиловим ефіром. Осад білого кольору (про-

дукт А), що випадав, відфільтровували та використовували на наступній стадії реакції. *Приготування розчину № 2.* 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняли у 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додавали 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішували з кип'ятінням 5 годин, охолоджували; осад, що утворився відфільтровували та промивали дихлоретаном, відганяли розчинник простою перегонкою. Залишок - масло очищували 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 у 30 мл ДМФА та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додавали по краплям 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятили суміш протягом 2-х годин, фільтрували гарячий розчин та відділяли осад  $N(C_2H_5)_3HCl$ , розчинники відганяли у вакуумі. Залишок - масло жовтого забарвлення заливали гексаном та кип'ятили, зливали гексан декантацією, заливали ацетоном, осад блідо-кремового забарвлення випадав із ацетону (продукт С - IV). Вихід 0,88 г (35%). Т. пл. 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.,  $J^3H,H$  7,0 Гц,  $2CH_3$ ); 1,76 (3H, с.,  $CH_3$  при  $C_{(5)}H$ ); 3,737- 4,315 (4H, м.,  $J^3H,H$  7,0 Гц,  $2OCH_2$ ); 7,78 (1H, д.,  $J^2H,H$  10,0 Гц,  $C_{(6)}H$ ); 8,57 (1H, с.,  $N_{(3)}H$ ).

Під час проведення хіміко-біологічних досліджень нами були відібрано серед значної кількості синтезованих преформованих піримідинів та досліджені сполуки із значущою протипухлинною дією [6]. Слід зазначити, що в молекулах більшості із цих сполук гетероциклічні фрагменти пов'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [7, 8].

Гостру токсичність ( $LD_{50}$ ) вивчено у порівнянні з препаратом 5-фторурацил. Протипухлинну активність нових сполук  $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (**I**),  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (**II**),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (**III**), 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил- $N_{(1)}$ )-етилен (**IV**) досліджена з використанням операційного та біопсійного матеріалу з пухлиною мозку людини.

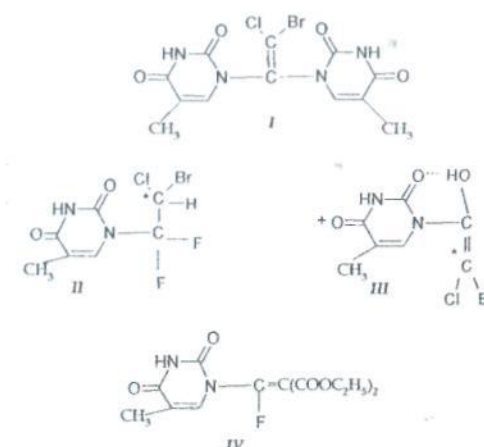
Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу виконано в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Вивчення гострої токсичності ( $LD_{50}$ ) проведено на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла  $22 \pm 2$  г при підшкірному шляху введення. Результати дослідження оброблено у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена за [9]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Доза речовини при підшкірному шляху введення становила від 450 до 600 мг/кг. У піддослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювання.

#### Отримані результати та їх обговорення

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

Дослідження гострої токсичності синтезованих сполук **I-IV** (табл.) показало, що монопохідні 5-метилурацилу **II-IV** та біс-похідне 5-метилурацилу **I** менш токсичні (у 1,27-1,515 рази), ніж 5-фторурацил. Значення їх  $LD_{50}$  знаходяться в межах від 479 мг/кг до 568 мг/кг.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології



Таблиця

Параметри токсичності сполук **I-IV** у порівнянні з 5-фторурацилом

| № п/п | Сполука                                                                               | $LD_{50}$ , мг/кг |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1.    | $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) ( <b>I</b> )         | 515               |
| 2.    | $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил ( <b>II</b> )             | 485               |
| 3.    | $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил ( <b>III</b> )           | 479               |
| 4.    | 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил- $N_{(1)}$ )-етилен ( <b>IV</b> ) | 568               |
| 5.    | 5-фторурацил (препарат порівняння)                                                    | 375               |

Протипухлинна дія синтезованих сполук **I-IV** досліджена в експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значущості був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25%. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, в інтервалі доз  $1/4 - 1/5 LD_{50}$ . Результати оброблено через 24 години після закінчення лікування [10]. Виявлено, що протипухлинна активність біс-похідного 5-метилурацилу **I** значно перевищує прийнятий критерій значущості ( $>25,0\%$  гальмування пухлинного росту). Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного 5-метилурацилу **I** зменшилася до  $1,85 \pm 0,091$  мг.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

що відповідає за результатами морфологічного контролю 29,8% гальмування росту пухлини. Це в 1,2 рази більше прийнятого критерію активності при лікуванні гліобластоми 25%, що підтверджено при проведенні морфологічного контролю. При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою - біс-похідним 5-метилурацилом **I** в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного 5-метилурацилу **I** при пухлинах головного мозку.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів моно- та біс-похідних 5-метилурацилу **I-IV** - гострої токсичності показало, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходяться в межах від 479 мг/кг до 568 мг/кг. Вони у 1,27-1,515 рази менш токсичні, ніж препарат порівняння 5-фторурацил. Виявлено, що біс-похідне 5-метилурацилу **I** має значну протипухлинну дію відносно гетеротрансплантату гліоми людини (29,8%), що у 1,2 рази більше прийнятого критерію активності при лікуванні гліобластоми 25%.

#### Висновки

1. За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях, в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром, синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу з фармакофорними групами.

2. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу відносяться до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходяться в межах від 479 мг/кг до 568 мг/кг. Вони у 1,27-1,515 рази менш токсичні, ніж препарат порівняння 5-фторурацил.

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 5-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 29,8% (критерій значущості  $\geq 25\%$ ).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

#### Література

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 Oncology*. - 2004. - Vol. 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. - Vol. 48. - P. 265-277.
3. Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B. Longley, D.P. Harkin // *Nature Rev. Cancer*. - 2004. - Vol. 4. - P. 230-238.
4. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р.Барлоу. - М.: Изд. ин. лит., 1959. - 107 с.
5. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М.Ягупольский. - Киев: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.
6. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina [e.a.] // *Мікробіол. журн.* - 2003. - Т.65, № 6. - С. 20-25.
7. Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L.Brody, R.B.Sweet // *Anesthesiology*. - 1963. - Vol. 24. - P. 29-37.
8. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R.Brown, I.G.Sipes // *Biochem. Pharmacol.* - 1977. - Vol. 26. - P. 2091-2094.
9. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакология и токсикология*. - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.
10. 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.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

## Резюме

**Вельчинська О.В.** Хімічно модифіковані похідні 5-метилурацилу та їх протипухлинна активність.

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-диетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу відносяться до малотоксичних: значення ЛД<sub>50</sub> їх знаходяться в межах від 479 мг/кг до 568 мг/кг. Виявлено значущий протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 29,8% (критерій значущості > 25%).

**Ключові слова:** 5-метилурацил, фторотан, пухлина, гліома, токсичність.

## Резюме

**Вельчинская Е.В.** Химически модифицированные производные 5-метилурацила и их противоопухолевая активность.

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-диэтилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилэтилена. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные 5-метилурацила относятся к малотоксичным: значения ЛД<sub>50</sub> их находятся в интервале от 479 мг/кг до 568 мг/кг. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 29,8% (критерий значимости > 25%).

**Ключевые слова:** 5-метилурацил, фторотан, опухоль, глиома, токсичность.

## Summary

**Welchinska E.V.** Chemical modified derivatives of 5-methyluracile and its antitumour activity.

A new convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 5-methyluracile and fluorine containing sintones - ftorotan and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-threelfluoromethylethylene were described. It was discovered that mono- and bis derivatives of 5-methyluracile which synthesized applies to a little toxic preparations: its LD<sub>50</sub> are at the interval from 479 mg/kg to 568 mg/kg. A strongly antitumour effect of bis derivative of 5-methyluracile on the heterotransplantates of man's glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 29,8% has been discovered (the criteria of considerable are > 25 %).

**Key words:** 5-methyluracile, ftorotan, tumour, glioma, toxicity.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова