

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Рєспубліка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Рєспубліка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клєра Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – O. I. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenzovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савелєнко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарева

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N¹¹-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилцетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразоліпітазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотриазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 **Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.**

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 **Hotsulia A. S., Fedotov S. O.**

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 **Velchynska O. V.**

Synthesis of new alkyl derivatives of N¹¹-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 **Kryshchshyn-Dylevych A. P.**

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 **Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.**

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 **Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.**

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 **Yushyn I. M., Lozynskiy A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.**

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 **Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.**

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 **Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.**

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 **Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Kornievskaya V. H., Kornievskiy Yu. I., D. Didenko A.**

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 **Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.**

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 **Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.**

Optimization of glycine and thiotriazolone compound analysis by high-performance liquid chromatography



Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

О. В. Вельчинська*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Під час цілеспрямованого пошуку активних субстанцій серед піримідинів з ароматичними властивостями використовують найпоширеніші шляхи їхньої хімічної модифікації, як-от реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення. Антиметаболіти піримідинового обміну як преформовані сполуки в низці біосинтетичних процесів, які гальмують пухлинний ріст, є одним з об'єктів найуспішніших і найбільш перспективних напрямів пошуку високоефективних протипухлинних засобів.

Мета роботи – вивчення реакційної здатності сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу до реакцій алкілювання з алкілюючими агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

Матеріали та методи. Дослідження виконали, застосовуючи методи органічного синтезу, фізичні та інструментальні методи аналізу органічних сполук (¹H-ЯМР-спектроскопія, газорідинна хроматографія з УФ-детектуванням, ІЧ-спектрометрія, елементний аналіз).

Результати. Синтезували нові алкіл похідні N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю, які отримані на основі N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу та алкілюючих агентів різної хімічної будови: йодистий метил, диметилсульфат у лужному середовищі, етилен, ацетилен, етиленоксид. Встановили, що алкілювання йодистим метилом або диметилсульфатом у лужному середовищі призводить до утворення продуктів заміщення за атомом Карбону C⁽⁵⁾. Реакції алкілювання етиленом, ацетиленом, етиленоксидом мають аналогічний перебіг. Напрямо алкілювання підтверджено даними ¹H-ЯМР-спектроскопії. Раніше встановили, що структурні аналоги синтезованих сполук можна успішно використовувати для створення молекулярних сумішей з бактерійними лектинами 102 та 668 як найбільш активними продуцентами позаклітинних лектинів. Наприклад, біс-похідна N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу у складі молекулярної суміші з бактерійним лектином 102, який є неактивною компонентою на лімфосаркомі Плісса, проявляє протипухлинний ефект до 48,0 % на цьому штамі пухлини. При заміні у складі молекулярної суміші лектинової компоненти, а саме лектину 102 на лектин 668, на лімфосаркомі Плісса зареєстрували більший процент гальмування росту пухлини: відсоток гальмування росту пухлини змінився з 48,0 до 50,0 при дозі 24,0 мг/кг (препарат порівняння 5-ФУ: гальмування росту лімфосаркоми Плісса – 55,0 %).

Висновки. Синтезовані похідні вихідного N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу дадуть можливість розширити коло об'єктів для пошуку оригінальних біологічно активних речовин із потенційною протипухлинною активністю, яка обґрунтовано прогнозується внаслідок наявності в синтезованих молекулах відповідних фармакофорів та отримання позитивних результатів щодо протипухлинної активності у попередньо синтезованих структурних аналогів вихідної хімічної сполуки.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

O. V. Velchynska

The most common ways of their chemical modification are used namely, electrophilic and nucleophilic substitution reactions during the purposeful search for active substances among pyrimidines with aromatic properties. Antimetabolites of pyrimidine metabolism are one of the objects of the most successful and promising areas of search for highly effective antitumor drugs.

The aim of the work was the purposeful search for biologically active substances by carrying out alkylation reactions on the heterocyclic nucleus.

Materials and methods. Methods of organic synthesis, physical and instrumental methods of analysis of organic compounds (NMR-spectroscopy ¹H, gas-liquid chromatography with UV-detection, IR-spectrometry, elemental analysis).

Results. Objects of the study were new alkyl derivatives of N(1)-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil which synthesized on the basis of N(1)-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil and alkylating agents of different chemical structure: methyl iodide, dimethyl sulfate in alkaline medium, ethylene, acetylene, ethylene oxide. In the course of this work, we investigated the range of chemical properties of the synthesized substances on the example of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil (I), in particular the ability to engage in a variety of substitution reactions, namely, alkylation reactions across a heterocyclic nucleus to produce new biologically active derivatives. As a result of the transformations, a number of derivatives were obtained – compounds II-V. Thus, alkylation with methyl iodide or dimethyl sulfate in an alkaline medium led to the formation of carbon atom C⁽⁵⁾ substitution products (Compound II). The reactions of alkylation with

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207064>

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207064](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207064)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 187–193

Ключові слова: урацил, алкілювання, електрофільне заміщення, протипухлинна активність, лімфосаркома Плісса.

*E-mail: Elena_wvu@ukr.net

Надійшла до редакції: 24.02.2020 // Після доопрацювання: 30.04.2020 // Прийнято до друку: 13.05.2020

ethylene (compound III), acetylene (compound IV), and ethylene oxide (compound V) were similar. It had previously been established that the structural analogs of the synthesized compounds can be successfully used to create molecular mixtures with bacterial lectins 102 and 668 as the most active products of extracellular lectins. For example, the bis-derivative of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil (I) as part of a molecular mixture with bacterial lectin 102, which was the inactive component on lymphosarcoma Plissa, exhibits antitumor effect of up to 48.0 % on the specified tumor strain. It was found that when replacing of lectin's component at the molecular mixture, namely, lectin 102 on lectin 668, for lymphosarcoma Plissa registered higher % of inhibition of tumor growth: % of inhibition of tumor growth changed from 48.0 to 50.0 at a dose of 24.0 mg/kg (for comparison preparation 5-FU: growth inhibition of lymphosarcoma Plissa was – 55.0 %).

Conclusion. Thus, synthesized derivatives of the source N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil – compounds II–V, will allow to expand the range of objects to search for original biologically active substances from potential antitumor activity that was reasonably predicted by the presence of appropriate pharmacophores in the synthesized molecules and the positive antitumor activity in the previously synthesized structural analogues of the parent compound.

Key words: uracil, alkylation, electrophilic substitution, antitumor activity, lymphosarcoma Plissa.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 187–193

Синтез новых алкил производных N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлорозтил)урацила с потенциальной противоопухолевой активностью

Е. В. Вельчинская

При целенаправленном поиске активных субстанций среди пиримидинов с ароматическими свойствами используют наиболее распространенные пути их химической модификации, а именно реакции электрофильного и нуклеофильного замещения. Анти-метаболические пиримидинового обмена как преформированные соединения в цепочке биосинтетических процессов, тормозящие рост опухоли, – один из объектов наиболее успешных направлений поиска новых противоопухолевых средств.

Цель работы – изучение реакционной способности соединения N⁽¹⁾-(2'-бром-1',1'-дифлуоро-2'-хлорозтил)урацила к реакциям алкилирования с алкилирующими агентами разного химического строения для расширения круга его оригинальных производных с потенциальной биологической активностью.

Материалы и методы. Исследование выполнили с использованием методов органического синтеза, физических и инструментальных методов анализа органических соединений (¹H-ЯМР-спектроскопия, газожидкостная хроматография с УФ-детектированием, ИК-спектрометрия, элементный анализ).

Результаты. Синтезированы новые алкил производные N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлорозтил)урацила с потенциальной противоопухолевой активностью, которые получены на основе N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлорозтил)урацила и алкилирующих агентов разной химической природы: йодистый метил, диметилсульфат в щелочной среде, этилен, ацетилен, этиленоксид. Найдено, что алкилирование йодистым метилом или диметилсульфатом в щелочной среде приводит к образованию продуктов замещения по атому Карбона C⁽⁵⁾. Реакции алкилирования этиленом, ацетиленом, этиленоксидом проходят аналогично. Направление алкилирования подтверждено данными ¹H-ЯМР-спектроскопии. Ранее установлено, что структурные аналоги синтезированных соединений можно успешно использовать для создания молекулярных смесей с бактериальными лектинами 102 и 668 как наиболее активными продуцентами внеклеточных лектинов. Например, бис-производное N⁽¹⁾-(2'-бromo-1',1'-дифлуоро-2'-хлорозтил)урацила в составе молекулярной смеси с бактериальным лектином 102, который является неактивной компонентой на лимфосаркоме Плисса, проявляет противоопухолевый эффект до 48,0 % на этом штамме опухоли. Найдено, что при замене в составе молекулярной смеси лектиновой компоненты, а именно лектина 102 на лектин 668, на лимфосаркоме Плисса зарегистрирован более высокий процент торможения роста опухоли: процент торможения роста опухоли увеличился с 48,0 до 50,0 при дозе 24,0 мг/кг (препарат сравнения 5-ФУ: торможение роста лимфосаркомы Плисса – 55,0 %).

Выводы. Синтезированные производные исходного соединения N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлорозтил)урацила позволяют расширить круг объектов для поиска оригинальных биологически активных веществ с потенциальной противоопухолевой активностью, что обоснованно прогнозируется благодаря наличию в синтезированных молекулах соответствующих фармакофоров и получению положительных результатов по исследованию противоопухолевой активности у ранее синтезированных структурных аналогов исходного химического соединения.

Ключевые слова: урацил, алкилирование, электрофильное замещение, противоопухолевая активность, лимфосаркома Плисса.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 187–193

Найпоширенішими шляхами модифікації азинів для цілеспрямованого пошуку активних субстанцій нині є використання загальноприйнятих способів заміщення атомів Гідрогену на молекулярні фрагменти з незначною молекулярною масою. У випадку гетероциклів з ароматичними властивостями для цього застосовують реакції електрофильного (алкілювання, ацилювання) та нуклеофильного (амідування, гідроксилювання) заміщення. Найчастіше для розробки методів уведення

різноманітних фізіологічно активних угруповань у структуру урацилів використовують реакції алкілювання [1]. Зазвичай алкілювання проводять за допомогою алкіл галогенідів як алкілювальних агентів за умов наявності неорганічних основ.

Як алкілювальні агенти використовують також діалкілсульфати (реакції відбуваються в умовах каталізу), алкени, алкіни, альдегіди активовані, споксиди [2]. Триметилсилільні похідні урацилів – зручніші агенти, оскільки

ки мають хорошу розчинність в органічних розчинниках за умови наявності SnCl₄. Алкілювання урацилів виконують, використовуючи естери за умови наявності кислот Льюїса. Як алкілювальні агенти використовують також ацетали, 1,3-діоксолани [3]. Під час реакцій урацилів із хлороангідридами карбонових кислот, що виконують у нейтральних розчинниках та за наявності органічних основ, відбувається ацилювання гетероциклічного кільця: передусім за N⁽¹⁾, а потім за N⁽³⁾, іноді за атомом Оксигену. Ангідриди карбонових кислот або кислоти можуть замінити в подібних реакціях хлороангідриди карбонових кислот. Такі реакції виконують за наявності реагентів, що конденсують: солей 1-метилпіридинію, заміщеного за положенням 2 атоми галогену [4–6].

Реакції ацилювання можуть перебігати за позицією молекули гетероциклу C⁽⁵⁾ за наявності в молекулі заміщених атомів Гідрогену при N⁽¹⁾ та N⁽³⁾ і навіть за наявності вільної аміногрупи за позицією молекули гетероциклу C⁽⁶⁾. Формілювання молекули урацилу за позицією C⁽⁵⁾ виконують за реакцією Вільсмейєра при дії на гетероцикл POCl₃ у ДМФА [7]. За певних умов можливе заміщення атома Бром у менш електрофільному центрі C⁽⁵⁾. Крім простого обміну галогену на аміногрупу, в реакції може брати участь алкільний радикал у положенні C⁽⁶⁾: паралельно з заміною атома Бром у можливе введення аміно- або амідогрупи у структуру алкіл радикала при C⁽⁶⁾. Якщо такий радикал відсутній, реакція відбувається за атомом Карбону C⁽⁶⁾.

Для урацилів характерні не тільки реакції нуклеофільного заміщення галогенів, але й реакції обміну. Наприклад, гідроксигрупа в 5-оксиурацилах заміщується на алкільний радикал під дією ілідів фосфору, атом Оксигену карбонільної групи в позиції циклу C⁽⁴⁾ заміщується на атом Нітрогену під дією натрієвої солі *n*-толуолсульфаміду (*N*-(ω-бромоалкіл)урацили). Урацили, які активовані електроноакцепторними групами при атомі C⁽⁵⁾, є чутливішими до дії нуклеофілів. При взаємодії урацилів із первинними аліфатичними амінами або бутиллітієм відбувається реакція пералкілювання за позицією молекули гетероциклу N⁽¹⁾ [2].

Нові біологічно активні речовини (БАР) із неспецифічною дією з широким спектром реалізації біологічного впливу та з високою специфічністю є важливим об'єктом хімічних досліджень. Перша група – це БАР із невстановленим механізмом дії, з кількома метаболічними шляхами. До другої групи належать так звані «малі молекули», що мають чіткий механізм дії, атакують конкретну біологічну мішень. Це інгібування або активація певного ферменту, рецептора; інтерналізація в конкретну послідовність нуклеотидів тощо [8–11].

У попередніх дослідженнях показано, що бактерійні лектини *Bacillus polymyxa* 102 та *Bacillus subtilis* 668 у складі молекулярних сумішей із заміщеними урацилами мають виражений і вибірково протипухлинний ефект щодо пухлин різного виду [12,13].

Тому певний інтерес викликало отримання нових похідних заміщеного урацилу, який показав значущу

протипухлинну активність у складі молекулярної суміші з бактерійним лектином, з вивченням надалі їхньої біологічної активності як перспективних потенційних протипухлинних агентів.

Мета роботи

Вивчення реакційної здатності сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу до реакцій алкілювання з алкілюючими агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові алкіл похідні N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу, синтезовані на основі N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу та алкілювальними агентами різної хімічної будови: йодистим метилом, диметилсульфатом у лужному середовищі, етиленом, ацетиленом, етиленоксидом. Температури плавлення (Т.пл.) одержали на приладі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (N) здійснювали на приладі Euro EA-3000 фірми EuroVector.

Аналітичну ТШХ виконали на шарі силікагелю на алюмінієвих пластинах Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) «Kavalier» (Чеська Республіка) в системі розчинників ацетонітрил – гексан 2:1. Газорідинну хроматографію виконали на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором («Perkin», ФРН); умови вимірювання: колонка з неіржавної сталі розміром 250,0 × 4,6 мм, із розміром часток 5 мкм; рухома фаза А: 0,1 % (об/об) розчин ортофосфорної кислоти; рухома фаза В: ацетонітрил; детектування за довжини хвилі 266 нм; температура колонки 40 °С; швидкість рухомої фази 1 мл/хв. Протягом хроматографування в наведених умовах час утримування: 5-флуороурацилу – майже 4,7 хвилини; натрієвої солі дифенілфосфорної кислоти – майже 7,5 хвилини (точність ±2 %).

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», ФРН) у таблетках КВг. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах «Bruker WP-200 SY» («Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» («Varian», США) з робочою частотою 132–200 МГц у ДМСО-*d*₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС.

Розчинники марки «ч» або «хч» одержували з комерційних джерел, для очищення здійснювали процедури: для ацетонітрилу – перегонка над P₂O₅; діетиловий естер – над металевим натрієм; ДМФА, ДМСО, бензол, піридин, дихлоретан, хлороформ – перегонка в умовах зниженого тиску, інші очищено простою перегонкою.

N(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-метилурацил (II). *Спосіб 1*. До розчину 0,8 г (0,02 моль) натрій гідроксиду у 20 мл води додають при перемішуванні 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I), охолоджують до 0 °С, додають розчин 0,05 г (0,01 моль) йодистого метилу у 20 мл ацетону. Випадає осад. Реакційну суміш

перемішують 6 годин при 0 °С, залишають на ніч, осад відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового кольору (II). Т.пл. 271–274 °С, вихід 50 % (1,49 г).

Спосіб 2. До розчину 0,8 г (0,02 моль) натрій гідроксиду у 20 мл води додають при перемішуванні 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I), охолоджують до 0 °С, додають розчин 0,01 моль диметилсульфату в 20 мл ацетону. Випадає осад. Реакційну суміш перемішують 6 годин при 0 °С, залишають на ніч, осад відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового кольору (II). Т.пл. 271–274 °С, вихід 61 % (1,81 г).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-етилурацил (III) синтезують аналогічно на основі сполуки (I) шляхом пропускання етилену через реакційну суміш. Кристалічний осад кремового кольору (III). Т.пл. 266–269 °С, вихід 49 % (1,54 г).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-вінілурацил (IV) одержують аналогічно на основі речовини (I) шляхом пропускання ацетилену через реакційну суміш. Кристалічний осад молочного забарвлення. Т.пл. 288–291 °С, вихід 38 % (1,18 г).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-5-(гідроксиетил)урацил (V). До суспензії 2,87 г (0,01 моль) урацилу (I) в 40 мл сухого діоксану краплями додають 0,03 моль етиленоксиду, нагрівають до температури 140 °С;

перемішування та нагрівання продовжують протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до 22 °С, надлишок етиленоксиду видаляють під вакуумом. Залишок-осад промивають 30 мл суміші діетиловий етер – гексан (1:1), висушують у вакуумі водострунного насоса. Кристалічний осад жовтого забарвлення. Т.пл. 308–311 °С, вихід 37 % (1,22 г).

Результати

Протягом роботи дослідили коло хімічних властивостей синтезованих речовин на прикладі $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу (I), зокрема здатність вступати в різноманітні реакції заміщення, як-от реакції алкілювання за гетероциклічним ядром для одержання нових біологічно активних похідних. У результаті перетворень отримали ряд похідних – сполуки II–V. Так, алкілювання йодистим метилом або диметилсульфатом у лужному середовищі призводить до утворення продуктів заміщення за атомом Карбону C⁽⁵⁾ (сполука II). Реакція алкілювання етиленом (сполука III), ацетиленом (сполука IV), етиленоксидом (сполука V) має аналогічний перебіг (рис. 1).

Дані елементного аналізу синтезованих сполук II–V відповідають обчисленим значенням (табл. 1).

Напрям алкілювання підтверджений даними ¹H-ЯМР-спектроскопії: у спектрах продуктів алкілюван-

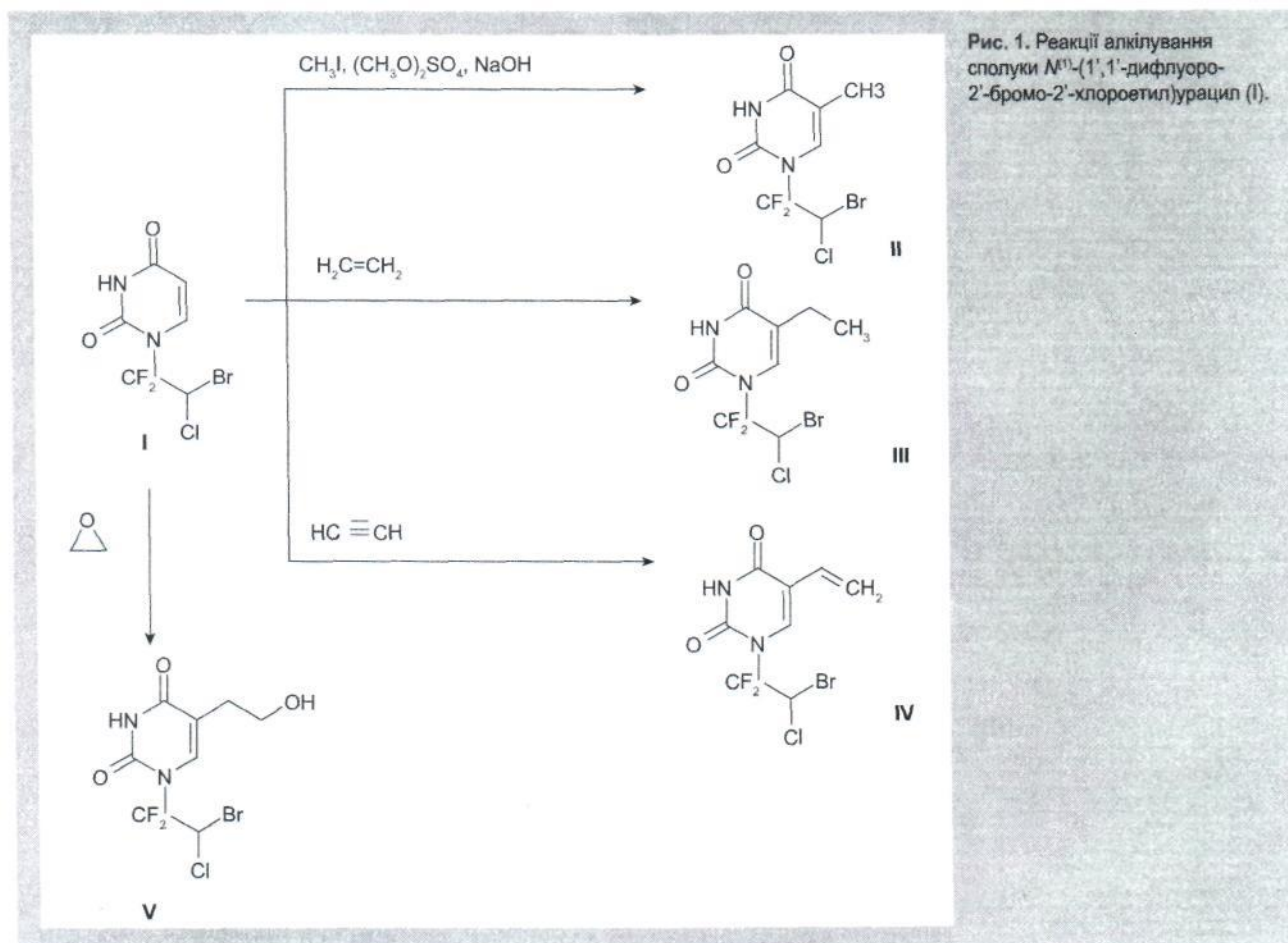
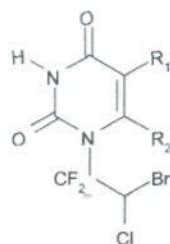


Рис. 1. Реакції алкілювання сполуки $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацил (I).

Таблиця 1. Дані елементного аналізу, Т.пл., бруutto-формула, практичний вихід похідних N(1)-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу II-V



Сполука	R ₁	R ₂	Вихід, %, сп.1,2	Т.пл., °C	N, %, знайд./ вирах.	Бруutto-формула, М.м.
II	CH ₃	H	50 61	271-274	9,31 9,32	C ₇ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 303,49
III	C ₂ H ₅	H	49	266-269	8,83 8,87	C ₈ H ₈ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 317,52
IV	CH=CH ₂	H	38	288-291	8,89 8,93	C ₈ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O ₂ 315,50
V	CH ₂ CH ₂ OH	H	37	308-311	8,46 8,47	C ₈ H ₈ BrClF ₂ N ₂ O ₃ 333,52

Таблиця 2. Спектральні характеристики сполук II-V

Сполуки	Дані ІЧ-спектрів: KBr, см ⁻¹	Дані спектрів ¹ H-ЯМР: ДМСО- _d 6, ТМС, δ, м.ч., J, Гц
II	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820-3000 (Alk)	1.72 (3H, с., CH ₃); 5.80-5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22-7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56 (1H, с., N ₍₃₎ H)
III	550-690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819-3010 (Alk)	1.71 (3H, с., CH ₃); 4.31-4.43 (2H, м., CH ₂); 5.80-5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22-7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56-10.82 (1H, с., N ₍₃₎ H)
IV	550-690 (C-Hal); 1600, 1680 (C=C); 1710, 1750 (C=O); 2819-3012 (Alk)	5.50-5.90 (3H, м., CH=CH ₂); 5.81-5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22-7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56-10.82 (1H, с., N ₍₃₎ H)
V	550-690 (C-Hal); 1125, 1220 (C-O); 1710, 1750 (C=O); 2819-3012 (Alk)	1.48 (3H, с., CH ₃); 3.41-4.04 (H, м., CH); 5.81-5.88 (1H, кв.д., J ³ _{H,F} = 5.4 Гц, J ² _{H,Cl(Br)} = 0.8 Гц, CF ₂ CHBrCl); 7.22-7.36 (1H, д., J ³ _{H,H} = 7.3 Гц, C ₍₆₎ H); 10.56-10.81 (1H, с., N ₍₃₎ H); 15.03 (H, с., OH)

ня 5,6-незаміщеного урацилу спостерігають сигнали протонів при C(6) у межах δ 7.22-7.36 м.ч. У спектрах усіх синтезованих речовин зареєстрували сигнали протонів N(3)-H. Віднесення сигналів в ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектрах сполук II-V наведено в таблиці 2.

Обговорення

Синтезовані похідні II-V – результат хімічної модифікації вихідної молекули N(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацил (I), що використана раніше як *bis*-продукт для створення молекулярної суміші з бактерійними лектинами 102 та 668 – найактивнішими продуцентами позаклітинних лектинів.

Найбільш активну та стабільну протипухлинну дію щодо гальмування росту пухлин виявляє лектин 668 (позитивний ефект на 4 із 5 експериментальних пухлин). Менший протипухлинний ефект має лектин 102 (гальмування росту двох пухлин).

Дослідження щодо специфічної протипухлинної активності молекулярної суміші виконали на моделях експериментального пухлинного росту: лімфосаркомі Плісса, Саркомі 45, карциносаркомі Уокера 256 у дозах 24,0 мг/кг, 31 мг/кг, 35 мг/кг. Піддослідні тварини – білі неліній-

ні миші-самці, маса тіла – 17,0 ± 2,0 г та 22,0 ± 2,0 г. Препарат порівняння – 5-ФУ (ЛД₅₀ – 375 мг/кг).

Виявили, що при заміні у складі молекулярної суміші лектинової компоненти, як-от лектину 102 на лектин 668, на лімфосаркомі Плісса зареєстрували більший процент гальмування росту пухлини: відсоток гальмування росту пухлини змінився з 48,0 до 50,0 при дозі 24,0 мг/кг (препарат порівняння 5-ФУ: гальмування росту лімфосаркомі Плісса – 55,0 %) [14].

Отже, синтезовані похідні вихідного N(1)-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)урацилу – сполуки II-V – дадуть змогу розширити коло об'єктів для пошуку оригінальних біологічно активних речовин із потенційною протипухлинною активністю, яка є обґрунтовано прогнозованою внаслідок наявності в синтезованих молекулах відповідних фармакофорів та отримання позитивних результатів щодо протипухлинної активності в попередньо синтезованих структурних аналогів вихідної хімічної сполуки. Крім того, вивчення та аналіз взаємозв'язку хімічної будови біологічно активної сполуки з напрямом її фармакологічної дії та ступенем токсичності – необхідна умова формування професійної компетентності майбутніх учених в умовах кредитно-модульної системи освіти в Україні [15].

Можна стверджувати, що пошук протипухлинних препаратів, котрі створені на основі комбінацій ряду гетероциклів із біологічно активними компонентами біологічної природи, як-от бактерійні лектини, слід вважати перспективним напрямом, за умов розвитку якого відкривається можливість створення сучасних оригінальних препаратів із вираженою протипухлинною дією.

Висновки

1. Дослідили реакційну здатність вихідної для вивчення сполуки N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацил в реакціях алкілювання з алкілувальними агентами різної хімічної будови для розширення кола її оригінальних похідних із потенційною біологічною активністю.

2. Напрямок алкілювання підтвердили даними ¹H-ЯМР-спектроскопії: у спектрах продуктів алкілювання вихідного урацилу спостерігали сигнали протонів при C⁽⁶⁾ у межах δ 7,22–7,36 м.ч.

3. Структурні аналоги синтезованих сполук використовували для створення молекулярних сумішей із бактерійними лектинами 102 та 668 як найбільш активними продуцентами позаклітинних лектинів.

4. Виразений протипухлинний ефект із високим процентом гальмування росту пухлини на лімфосаркомі Плісса для отриманих молекулярних сумішей (структурний аналог N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу – бактерійний лектин 102 або 668) дає змогу прогнозувати перспективність вивчення протипухлинних препаратів, що створені на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Вельчинська О. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Information about author:

Velchynska O. V., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical, Biological and Toxicological Chemistry, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторе:

Вельчинская Е. В., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической, биологической и токсикологической химии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships / J. L. Bernier, J. P. Henichart, V. Warin et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1985. Vol. 28, Iss. 4. 497-502. <https://doi.org/10.1021/jm00382a020>
- [2] Tetra-N-butylammonium hydroxide: an efficient catalyst for N-alkylation of pyrimidines and purines / Z. L. Mang, S. X. Zhou, X. W. Wang et al. *Chemical Research in Chinese Universities*. 2006. Vol. 22, Iss. 4. P. 451-454. [https://doi.org/10.1016/s1005-9040\(06\)60140-2](https://doi.org/10.1016/s1005-9040(06)60140-2)

- [3] Лозинський М. О., Ільченко А. Я. Хімія гетероциклічних сполук в Інституті органічної хімії НАН України. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2009. Т. 7, вип. 2. С. 3-17.
- [4] Взаимодействие N-амидоалкильных производных урацила и 5-фторурацила с хлористым тионилем / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Л. П. Приказчикова и др. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2009. Т. 7, вип. 4. С. 51-54.
- [5] Soltani Rad M. N., Soleimani F. One-pot protocol for N-alkylation of purine, pyrimidine andazole derivatives via alcohols using Ph3P/I2: simple route for carboacyclic nucleoside synthesis. *Tetrahedron*, 2016. Vol. 72, Iss. 32. P. 4947-4953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.069>
- [6] Takahata H., Nakajima T., Yamazaki T. Bicyclic reagents and its reactions. *Synthesis Communications*. 2004. Vol. 10, Iss. 5. P. 519-532.
- [7] The tautomerism of heterocycles / J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda. N.Y.: Academic Press, 2003. P. 502-551.
- [8] Пошук засобів лікування пухлинної хвороби серед нових потенційних антиметаболітів – БІС-похідних бензімідазолу та імідазолу, їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко, В. В. Вільчинська. *Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка. Серія Біологія*. 2008. № 4. С. 80-86.
- [9] Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / H. V. Welchinskaya, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko et al. *Мікробіологічний журнал*. 2003. Vol. 65, Iss. 5. P. 20-25.
- [10] Uracil as the basis for medication creation / I. Nizhenkovska, N. Gorchakova, G. Zaychenko, V. Narokha. *Current Topics in Pharmacology*. 2018. Vol. 22. P. 19-26.
- [11] Nizhenkovska I. The Influence of a New Uracil Derivative Carbicyl on Myocardium Bioenergetic Processes. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. Vol. 3, Iss. 4. P. 162-166. <https://doi.org/10.11648/j.ajcem.20150304.16>
- [12] New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies / H. V. Welchinskaya, I. I. Kuzmenko, I. G. Kudryavtseva et al. *International journal of biological macromolecules*. 1999. Vol. 4. P. 243-248. [https://doi.org/10.1016/s0141-8130\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/s0141-8130(99)00089-6)
- [13] Вельчинська О. В. Вивчення можливості лікування лімфосаркомі Плісса хіміко-біологічним аддуктом 1,1-біс-[5-бромопіридин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2-хлороетилену й бактерійного лектину. *Запорозький медичний журнал*. 2015. № 2. С. 53-56. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42048>
- [14] Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Москва: Медицина, 1984. С. 15-82.
- [15] Москаленко В. Ф., Ніженковська І. В., Вельчинська О. В. Формування професійної компетентності майбутнього фармацевта в умовах кредитно-модульної системи освіти. *Нові напрями впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладах України III-IV рівні акредитації: матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф. Тернопіль: ТДМУ, 2011. С. 117-118.*

References

- [1] Bernier, J. L., Henichart, J. P., Warin, V., Trentesaux, Ch., & Jardillier, J. C. (1985). 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(4), 497-502. <https://doi.org/10.1021/jm00382a020>
- [2] Mang, Z. L., Zhou, S. X., Wang, X. W., Wang, H. T., Chen, Y. L., & Liu, J. Y. (2006). Tetra-n-butylammonium hydroxide: an efficient catalyst for N-alkylation of pyrimidines and purines. *Chemical Research in Chinese Universities*, 22(4), 451-454. [https://doi.org/10.1016/s1005-9040\(06\)60140-2](https://doi.org/10.1016/s1005-9040(06)60140-2)
- [3] Lozinsky, M. O. & Ilchenko, A. Ya. (2009). Khimiia heterotsyklichnykh spolk v Instytuti orhanichnoi khimii NAN Ukrainy [Chemistry of Heterocyclic Compounds at Institute of Organic Chemistry Ukrainian National Academy of Sciences]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7(2), 3-17. [in Ukrainian].
- [4] Khutova, B. M., Klyuchko, S. V., Prkazchikova, L. P., Gak, A. A., & Brovarets, V. S. (2009). Vzaimodeistvie N-amidoalkil'nykh proizvodnykh uratsila i 5-floruratsila s khloristym tionilom [The interaction of N-amidoalkyl derivatives of uracyl and 5-fluorouracyl with thionil chloride]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7(4), 51-54. [in Russian].

- [5] Soltani Rad, M. N., & Soleimani, F. (2016). One-pot protocol for N-alkylation of purine, pyrimidine andazole derivatives via alcohols using Ph3P/I2: simple route for carboacyclic nucleoside synthesis. *Tetrahedron*, 72(32), 4947-4953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.069>
- [6] Takahata, H., Nakajima, T., & Yamazaki, T. (2004). Bicyclic reagents and its reactions. *Synthesis Communications*, 10(5), 519-532.
- [7] Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., & Linda, P. (2003). *The tautomerism of heterocycles*. NY: Academic Press.
- [8] Velchynska, O. V., Sharykina, N. I., Kovalenko, E. O., & Vilchynska V. V. (2008). Posuk zasobiv likuvannia pukhlynoi khvoroby sered novykh potentsiinykh antymetabolitiv – BIS-pokhidnykh benzimidazolu ta imidazolu, yikh molekuliarnykh kompleksiv z bakteriinymy lektynamy [Finding tumors for Tumor disease among new potential antimetabolites – bis-derivatives of benzimidazole and imidazole, their molecular complexes with bacterial lectins]. *Naukovi zapysky Ternopil'skoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. V. Hnatyuka. Seriya: Biolohiia*, (4), 80-86. [in Ukrainian].
- [9] Welchinskaya, H. V., Piecuszak, B., Kovalenko, E. A., Sharykina, N. I., Getman, K. I., & Podgorsky, V. S. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiolohichni zhurnal (Kiev, Ukraine : 1993)*, 65(5), 20-25.
- [10] Nizhenkovska, I., Gorchakova, N., Zaychenko, G., & Narokha, V. (2018). Uracil as the basis for medication creation. *Current Topics in Pharmacology*, 22, 19-26.
- [11] Nizhenkovska, I. (2015). The Influence of a New Uracil Derivative Carbicyl on Myocardium Bioenergetic Processes. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3(4), 162-166. <https://doi.org/10.11648/j.ajcem.20150304.16>
- [12] Welchinskaya, H. V., Kuzmenko, I. I., Kudryavtseva, I. G., Sharikina, N. I., Kovalenko, E. A., & Podgorsky, V. S. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 26, pp. 243-248). [https://doi.org/10.1016/S0141-8130\(99\)00089-6](https://doi.org/10.1016/S0141-8130(99)00089-6)
- [13] Welchinska, O. V. (2015). Vyvchennia mozhyvosti likuvannia limfosarkomy Plisa khimiko-bioloichnym adduktom 1,1-bis-[5-bromopyridyn-2',4'-dion-1'-il]-2-bromo-2-khloroetyleny u bakteriynoho lektynu [Study of the use possibility of the chemical-biological adduct of the 1,1-bis-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and bacterial lectin for the treatment of the Pliss' lymphosarcoma]. *Zaporozhye Medical Journal*, 2(89), 53-56. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42048>
- [14] Blokhin, N. N., & Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opukholyvykh zabolevanii* [Chemical therapy of cancer illness]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [15] Moskalenko, V. F., Nizhenkovskaya, I. V., & Velchinskaya, O. V. (2011). Formuvannia profesiinoi kompetentnosti maibutnioho farmatsevta v umovakh kredytno-modulnoi systemy osvity [Formation of professional competence of the future pharmacist in the conditions of credit-modular system of education]. *Novi napriamky vprovadzhennia kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchalnoho protsesu u vyshchykh medychnykh i farmatsevtichnomu navchalnykh zakladakh Ukrainy III-IV rivniv akredytatsii*. Materials of Scientific and Practical Conference (pp. 117-118). Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].