

Нові похідні урацилу та їх протипухлинна активність на моделях експериментального пухлинного зросту

О.В.Вельчинська, І.В.Ніженковська, Н.І.Шарикіна, В.В.Вільчинська

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Інститут фармакології та токсикології АМН України
Київ, Україна

Описано нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу та фторовмісних синтонів — фторотану та 1,1-диетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену. Отримано молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з протипухлинним бактерійним лектином *Vacillus polymyxa* 102 KGU. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 6-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з Лектином 102 відносяться до малотоксичних: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі від 580 мг/кг до 338 мг/кг. Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 30,41% (критерій $\geq 25\%$). Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу «біс-похідне 6-метилурацилу — Лектин 102» зареєстровано на пухлині Лімфосаркома Пліса: відсоток гальмування росту пухлини склав 62,5% (критерій $\geq 50\%$).

Ключові слова: бактерійний лектин, 6-метилурацил, фторотан, пухлина.

ВСТУП

Створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул, залишається одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1]. Актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму обумовлена наявністю цих речовин в організмі людини. Вивчається використання малих активних

молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту. Актуальність досліджень підтверджується численними 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 поглинаються тканинами пухлини.

Молекули 5(6)-фторо(галоген)заміщених урацилів та їх похідних здатні виконувати роль фторо(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. Крім того, введення фторо(галоген)вмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспортування в організмі [4, 5]. При цьому зазначена увага до фторовмісних фрагментів у нових молекулах передбачає посилення антиметаболітних властивостей сполук.

Мета дослідження полягає в хімічній модифікації молекули 6-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 6-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу, а також фторовмісних синтонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-диетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену; на основі біс-похідного 6-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лек-

тином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена токсичність та протипухлинна активність отриманих сполук. Визначення протипухлинної активності лектинів виконано за рекомендаціями Онкологічного центру АМН Росії [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження стали нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 6-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену в якості фторовмісних синтонів; молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники отримували перегонкою над P_2O_5 або металевим натрієм, перегонкою у вакуумі або простою перегонкою, сушили над сульфатом магнію безводним. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ виконували на газорідному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Nena», 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.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-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 хв. 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) 6-метилурацилу розчиняли в 40 мл сухого ДМФА при температурі 60°C. Гарячий розчин №2 додавали краплями через дільну лійку до розчину №1, перемішували при температурі 60°C 11,5 год., фільтрували в гарячому стані, охолоджували, відганяли простою перегонкою розчинники. Залишок — осад, який промивали 30 мл суміші діетиловий ефір-гексан (1:1) та сушили у вакуумі водострунного насоса. Сполука **I** — кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника, при перекристалізації

розкладається до вихідного урацилу. 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): 515 cm^{-1} , 550 cm^{-1} , 690 cm^{-1} , 850 cm^{-1} (C-C1, C-Br); 960-970 cm^{-1} (trans — C=C—); 1710 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} (C=O); 2800-3000 cm^{-1} (CH_3). 1H ЯМР: 2,004 (6H, с., 2 CH_3); 5,313 (2H, с., 2C(5)H); 10,832 (2H, д., 2N(3) H, J_{HH} 9.6 Гц). Аналогічно синтезували сполуки: $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (**II**), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (**III**) із 1,54 г (0,84 моль; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу. Сполука **II** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 0,73 г (31%). Т пл. — 280-283°C. Знайдено: С — 27,5%; Н — 1,9%; N — 9,3%; Br — 26,25%. $C_8H_6BrClF_2N_2O_2$. Обчислено: С — 27,7%; Н — 1,99%; N — 9,23%; Br — 26,32%. ІЧ спектр (KBr): 550-690 cm^{-1} (C-Hal); 1710 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} (C=O); 2820-3000 cm^{-1} (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 **III** — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 0,16 г (15%). Т пл. — 274-277°C. Знайдено: С — 30,12%; Н — 2,08%; N — 9,87%. $C_8H_6BrClN_2O_3$. Обчислено: С — 29,9%; Н — 2,2%; N — 10,0%. ІЧ спектр (KBr): 550-690 cm^{-1} (C-Hal); 1710 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} (C=O); 2820-3000 cm^{-1} (CH_3); 3200-3400 cm^{-1} (OH). 1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., C(5)H); 10,62 (H, с., 2N(3)H); 11,03 (H, с., OH). 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил-N(1')-етилен) (**IV**). Приготування розчину №1. 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняли в 250 мл метанолу безводного, додавали краплями через дільну 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 год., охолоджували до кімнатної температури, відганяли простою перегонкою розчинник. Залишок — скловидну масу білого кольору — заливали діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровували та використовували на наступній стадії реакції. Приготування розчину №2. 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняли в 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 год., охолоджували; осад, що утворився, відфільтровували та промивали дихлоретаном, відганяли розчинник простою перегонкою. Залишок — масло, яке 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) 6-метилурацилу в 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 безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятили суміш протягом 2 год., 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 з ацетону (продукт С-IV). Вихід — 0,80 г (33%). Т. пл. — 270-273°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): 400 cm^{-1} , 415 cm^{-1} , 470 cm^{-1} , 560 cm^{-1} (CF_3); 600-800 cm^{-1} (Heterocycl.); 905 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} , 1295 cm^{-1} (CF_3); 1050-1150 cm^{-1} ($OSCH_3$, OC_2H_5); 1300-1600 cm^{-1} (Heterocycl.); 1315 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} (C=C); 1710 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} (C=O); 3010-3080 cm^{-1} (Heterocycl.). 1H ЯМР: 1,18 (6H, т., J_{HH}^3 7,0 Гц, $2CH_3$); 1,87 (3H, с., CH_3 при $C_{(6)}H$); 3,737-4,315 (4H, м., J_{HH}^3 7,0 Гц, $2OSCH_2$); 6,26 (1H, д., J_{HH}^2 10,0 Гц, $C_{(5)}H$); 8,59 (1H, с., $N_{(3)}H$).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки I було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polytuxa* 102 KGU (Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізолюваний з ґрунту. Раніше з культуральної рідини отримано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13232-16845 ГАО), виходом за активністю до 97% та ступенем очистки від 20,7 до 28,8 разу [7]. Молекулярний комплекс «Лектин 102 — біс-похідне 6-метилурацилу» отримували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

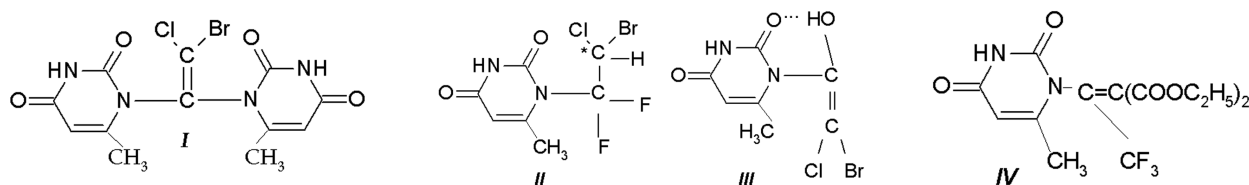
Під час проведення хіміко-біологічних досліджень нами було відібрано серед значної кількості синтезованих преформованих піримідинів та досліджено сполуки зі значущою протипухлинною дією [8]. Слід зазначити, що в молекулах більшості із цих сполук гетероциклічні фрагменти пов'язані залишком молекули загального анестетика фторотану, який широко використовується в хірургічній онкологічній практиці [9, 10].

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похід-

них 6-метилурацилу, його молекулярного комплексу виконано в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Вивчення гострої токсичності (LD_{50}) проведено на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22 ± 2 г при підшкірному шляху введення. Результати дослідження оброблено в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена за В.Б.Прозоровським [11]. Оскільки структурні аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Доза речовини при підшкірному шляху введення становила від 250 мг/кг до 600 мг/кг. У піддослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 год., блювання. Протипухлинну активність нових сполук: $N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (I), $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (II), $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (III), 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил- $N_{(1)}$)-етилен (IV) та молекулярного комплексу «біс-похідне 6-метилурацилу — Лектин 102» досліджено з використанням операційного та біопсійного матеріалу з пухлини мозку людини та моделі експериментального пухлинного росту Лімфосаркоми Пліса. При вивченні протипухлинної активності молекулярного комплексу «біс-похідне 6-метилурацилу (I) — Лектин 102» на Лімфосаркомі Пліса прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважали відсоток гальмування росту пухлини понад 50% [12]. При лікуванні гліобластоми людини в підкапсульному тесті за методом Богдана критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротранспланта гліоми людини понад 25% [13]. Курс лікувальних вливань становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення згідно із правилами введення речовин до організму піддослідних тварин в інтервалі доз 1/4-1/5 LD_{50} . Результати оброблено через 24 год. після закінчення лікування. Для вивчення специфічної протипухлинної активності досліджуваних сполук їх розчиняли у фізіологічному розчині.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану в якості фторовмісного синтону з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 у системі розчинників (бензол — ДМФА — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$



(I-III), а при взаємодії іншого фторовмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників (діетиловий ефір – ДМФА – гексан – ацетон) синтезовано оригінальне похідне IV. Дослідження гострої токсичності синтезованих сполук I-IV (табл. 1) показало, що монопохідні 6-метилурацилу II-IV та біс-похідне 6-метилурацилу I менш токсичні (в 1,24-1,55 разу) ніж 5-фторурацил. Значення їх LD_{50} знаходяться в межах від 580 мг/кг до 465 мг/кг.

Молекулярний комплекс «біс-похідне 6-метилурацилу (I) – Лектин 102» відноситься до малотоксичних також: LD_{50} становить 338 мг/кг, але він токсичніший за 5-фторурацил (LD_{50} становить 375 мг/кг).

Виявлено, що протипухлинна активність біс-похідного 6-метилурацилу I значно перевищує прийнятій критерій значущості (>25,0% гальмування пухлинного росту). Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного 6-метилурацилу I зменшилася до $1,89 \pm 0,091$ мг, що відповідає результатам морфологічного контролю 30,41% гальмування росту пухлини. Це в 1,22 разу більше прийнятого критерію активності при лікуванні гліобластоми 25%, що підтверджено при проведенні морфологічного контролю. При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою – біс-похідним 6-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 6-метилурацилу I при пухлинах головного мозку.

Певну зацікавленість становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу «біс-похідне 6-метилурацилу (I) – Лектин 102» на моделі експериментального пухлинного росту Лімфосаркоми Пліса. Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5% за масою, а препарату порівняння – 5-фторурацилу – відповідно 55,0% (критерій значущості $\geq 50\%$ гальмування пухлинного росту). Необхідно вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50,0%.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I та його молекулярний комплекс з Лектином 102, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту Лімфосаркоми Пліса та злоякісної гліобластоми людини, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

ВИСНОВКИ

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

2. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів – сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

3. Дослідження гострої токсичності синтезованих сполук показало, що вони малотоксичні: значення їх LD_{50} знаходяться в межах від 580 мг/кг до 338 мг/кг.

4. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал)

ТАБЛИЦЯ 1

Параметри токсичності сполук I-IV та молекулярного комплексу сполуки I з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука	LD_{50} , мг/кг
$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (I)	495
$N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил (II)	480
$N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-6-метилурацил (III)	465
1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(6'-метилуридил- $N_{(1)}$ -етил)-етил (IV)	580
біс-похідне 6-метилурацилу (I) – Лектин 102	338
5-фторурацил (препарат порівняння)	375

у підкапсульному тесті за методом Богдана на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 30,41% (критерій значущості $\geq 25\%$).

5. Для молекулярного комплексу «біс-похідне 6-метилурацилу — Лектин 102» зареєстровано значну протипухлинну активність на Ліфосаркомі Пліса: відсоток гальмування пухлинного росту — 62,5% (критерій значущості $\geq 50\%$).

ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P.Noordhuis, U.Holwerda // *Annals of oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.
- 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.
- Longley D.B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D.B.Longley, D.P.Harkin // *Nature Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 230-238.
- Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. — М.: Изд. ин. лит., 1959. — С. 107.
- Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 90-105.
- Коваленко Е.О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Bacillus*: Автореф. ... дис. на здобуття наук. ступеня д.біол.н.: спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / Е.О.Коваленко. — Київ, 1999. — 36 с.
- Поиск продуцентов лектинов среди некоторых видов дрожжей / Э.А.Коваленко, С.С.Нагорная, Е.И.Гетьман [и др.] // *Мікробіол. журн.* — 2001. — Т.63. — №5. — С. 44-48.
- Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V.Welchinska, V.Pieczuszek, E.A.Kovalenko, N.I.Sharykina [et al.] // *Мікробіол. журн.* — 2003. — Т.65. — №6. — С. 20-25.
- 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.
- Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R.Brown, I.G.Sipes // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 26. — P. 2091-2094.
- 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.
- 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.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И.Переводчиковой; 2-е изд. доп. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.

Е.В.Вельчинская, И.В.Ниженковская, Н.И.Шарыкина, В.В.Вильчинская. Новые производные урацила и их противоопухолевая активность на моделях экспериментального опухолевого роста. Киев, Украина.

Ключевые слова: бактериальный лектин, 6-метилурацил, фторотан, опухоль.

Описаны новые препаративные методы синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе 6-метилурацила и фторосодержащих синтонов — фторотана и 1,1-диэтилкарбоксии-2-хлор-2-трифторметилэтилена. Получен молекулярный комплекс бис-производного 6-метилурацила с противоопухолевым бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные 6-метилурацила, молекулярный комплекс бис-производного 6-метилурацила с Лектином 102 относятся к малотоксичным: значения LD_{50} их находятся в интервале от 580 мг/кг до 338 мг/кг. Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 6-метилурацила на гетеротрансплантах злокачественной глиомы человека с процентом торможения роста опухоли 30,41% (критерий $\geq 25\%$). Высокий противоопухолевый эффект молекулярного комплекса «бис-производное 6-метилурацила — Лектин 102» зарегистрирован на опухоли Лимфосаркома Плисса: процент торможения роста опухоли — 62,5% (критерий $\geq 50\%$).

E. V. Welchinska, I. V. Nizhenkovska, N. I. Sharykina, V. V. Vilchinska. New derivatives of uracile and its antitumor activity on the experimental models of the tumor growth. Kyiv, Ukraine.

Key words: bacterial lectine, 6-methyluracile, fluorotan, tumor.

A new convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 6-methyluracile and fluoric containing sintones — fluorotan and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-threefluoromethylethylene was described. Molecular complex of the bis derivative of 6-methyluracile and antitumor bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained. It was discovered that mono- and bis derivatives of 6-methyluracile, which synthesized, molecular complex of bis derivative of 6-methyluracile with Lectine 102 applies to a little toxic preparations: their LD_{50} are at the interval from 580 mg/kg to 338 mg/kg. A strongly antitumor effect of bis derivative of 6-methyluracile on the heterotransplantes of mans glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 30,41% has been discovered (the criteria are $\geq 25\%$). A strongly antitumor effect of molecular complex «bis derivative of 6-methyluracile — Lectine 102» on Lymphosarcoma Plissa tumor with growth relaxation of tumor mass 62,5% (the criteria are $\geq 50\%$) has been registered.

Надійшла до редакції 15.10.2010 р.