



**Original Article: STUDI FARMACOLOGICI DI DERIVATI ETEROCICLICI PILOT SU
ALCUNI MODELLI DI CRESCITA TUMORALE**

Citation

Welchinskaya E.V. Studi farmacologici di derivati eterociclici pilot su alcuni modelli di crescita tumorale. *Italian Science Review*. 2014; 4(13). PP. 128-131.

Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/april/Welchinskaya.pdf>

Author

Elena V. Welchinskaya, Professor, Dr. Pharm. Sci, Cand. Chem. Sci., National Medical University named after A.A. Bohomoltsia, Ukraine.

Submitted: March 25, 2014; Accepted: April 05, 2014; Published: April 20, 2014

Introduzione. Uno dei settori di maggior successo della ricerca di nuovi agenti antitumorali è quello di studiare gli anti-metaboliti del metabolismo pirimidine e purine, che agiscono come composti preformati nei processi di filiera biosintetici, inibire la crescita tumorale [1-5]. Nell'arsenale di agenti antitumorali moderni occupano una spicco sistemi ad anello eterociclico posizione contenenti azoto, che sono analoghi numero bioizosternymi di composti naturali [6-9]. Oggi, tuttavia, la direzione specificata non è sufficientemente sviluppata e la necessità di un approccio più sistematico nell'affrontare scelta ragionevole di sostanze promettenti esplorare la creazione della loro base di forme di dosaggio, nonché la progettazione di studi e analisi di terapia razionale farmacologici. Come è noto, nuovi e antimetaboliti purinici di serie pirimidina possono influenzare la struttura e funzione di acidi nucleici, piccole molecole, attiva [2,8]. E' noto che le cellule tumorali utilizzano molecole uracile attivamente rispetto alle cellule normali.

In questo contesto, il lavoro sui problemi di farmaci antitumorali a base di derivati della serie pirimidina e purina, rappresenta un notevole interesse scientifico.

Lo scopo di questo lavoro è quello di ottenere derivati pirimidinici preformate non precedentemente descritte nello studio

farmacoforo letteratura delle loro caratteristiche fisiche e chimiche, lo studio delle proprietà biologiche - cioè, l'attività antitumorale.

Materiali e Metodi. Lo studio ha incluso un nuovo derivati uracils sintetizzati basato su 5 uracils (6) - sostituiti e alotano. L'individualità dei composti sintetizzati è stata monitorata mediante cromatografia su strato sottile sulla piastre Silufol - 254 nel sistema solvente acetone nitrile: esano, 2:1. GC è stata eseguita su un gascromatografo "Perkin Elmer" rivelatore UV ("Perkin", Germania). Gli spettri IR sono stati registrati su un UR -20 spettrofotometro ("Charles Ceise Hena", Germania). Gli spettri H NMR sono stati registrati su un "Bruker WP-200" ("Bruker", Svizzera), "Varian T-60" ("Varian", USA) con frequenza operativa di 200 132MGts in DMSO-d₆ usando tetrametilsilano come standard interno.

Preparazione della soluzione numero 1. Idrossido di potassio 0,25 g (0.0044 moli); 0,025 g di dibenzo - 18 - corona - 6 etere in 20 ml di benzene secco è stata agitata a 60 ° C per circa 15 minuti per formare sulle pareti di un polimero bianco placca reattore chimico (potassio complessato con dibenzo - 18 - corona - 6 - etere). La soluzione risultante è stata raffreddata a temperatura ambiente, essa è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di 0.87 g (0.0044

moli) alotano (**I**) in 20 ml di etere secco. Preparazione della soluzione numero 2. 1,0 g (0,0089 mol) di uracile vengono sciolti in 40 ml di dimetilformammide secca ad una temperatura di 60°C. Il numero 2 soluzione calda è stata aggiunta goccia a goccia attraverso un imbuto separatore per soluzione numero 1, agitata a 60 - 80°C 1 ora, filtrata, raffreddata, i solventi sono stati allontanati per distillazione. Il residuo - il precipitato è stato lavato con 30 ml di etere etilico - esano (1:1), ed essiccato sotto vuoto pompa dell'acqua. Analogamente, un composto sintetizzato (**IV - VIII**).

Secondo approcci farmacologici allo studio di sostanze biologicamente attive, iniziando con la ricerca inizia a determinare la loro tossicità. Metodo rapido per determinare i composti srednetoksicheskoy dosi LD₅₀ utilizzati VB Prozorovskiy [10]. Poiché analoghi strutturali composti sintetizzati non descritti in letteratura, il comparatore è noto farmaco antitumorale 5 - fluorouracile (5-FU). Appartiene a composti a basso tossico (LD₅₀ 375mg/kg). Come animali di laboratorio sono stati usati lineari topi bianchi maschi di peso g 17,0 ± 2,0 22,0 ± 2,0 e la via di somministrazione, le soluzioni - per via sottocutanea. Determinazione dell'attività antitumorale dei composti sintetizzati è stata eseguita su modelli sperimentali di crescita tumorale di varia istogenesi: 180 sarcoma, sarcoma 45, carcinoma linfosarcoma Pliss Guerin, carcinosarcoma Walker (W-256), via di somministrazione - intraperitoneale. Criterio generalmente accettato - % di inibizione della crescita tumorale - più del 50 % [10].

Discussione dei risultati. Secondo il nuovo sviluppato da metodo autori di sintesi come alotano reagire sintone fluorurato e 5 uracils (6) -sostituite in un rapporto molare di 1:2, nel sistema solvente (benzene - DMF - dietil etere) sotto catalisi per trasferimento di fase DB - 18 - corona - 6 -bis sintetizzati nuovi derivati con uracils gruppo farmacoforico = C = CBrCl, (**III - VIII**) (Schema 1).

Schema 1. Sintesi

di bis- derivati **III -VIII**

dove R= R1 = H (**III**); R= H, R1 = CH₃ (**IV**); R = CH₃, R1= H (**V**); R= F, R1 = H (**VI**); R= Br, R1 = H (**VII**); R= NO₂, R1 = H (**VIII**)

L' analisi elementare della sintetizzati composti **III - VIII** corrispondono ai valori calcolati. Gli spettri IR dei composti **III - VIII** segnali di stretching vibrazioni del C-Hal a 515 identificato, 615, 550-695 cm⁻¹, segnali intensi et bo nilnyh gruppi C = O a 1710 1750 cm⁻¹, le vibrazioni di stretching alifatici legami C - H dei composti **IV, V** a 2800, 3000 cm⁻¹. Il rapporto tra le intensità integrata di segnali negli spettri ¹H-NMR di composti **III - VIII** confermare l'assenza di protoni a N⁽¹⁾ le molecole di uracile e la presenza di protoni in posizioni C⁽⁵⁾H e C⁽⁶⁾H porzione H uracile in δ 5.42 mp e δ 7,22-8,86 ppm rispettivamente, e il protone in posizione N⁽³⁾H etero - rotsiklicheskih nuclei a δ 4,04-10,70 PPH che sono parzialmente deuterato in roobmene.

Determinazione a principali indici farmacologici etero derivati ciclici di bis - tossicità acuta ha dimostrato che i composti **III -VIII** sono bassa tossicità: LD 50 valori compresi tra 515 mg/kg a 125 mg/kg. La struttura chimica più vicina al composto 5-FU - bis - derivato del 5-FU e alotano VI tossico rispetto al farmaco di confronto 3 volte (LD50 125 mg/kg e 375 mg/kg, rispettivamente).

Come risultato del programma scientifico "Oracle" con Pass - bis - derivato del 5-FU VI è stato identificato principalmente come struttura leader e inseriti nel database "struttura - attività antitumorale." Valutazione dell'attività antitumorale delle eterociclici bis- derivati sintetizzati detenuti dai seguenti indicatori: % la crescita tumorale di inibizione; % Mortalità degli animali di prova; % Variazione relativa peso milza di animali da esperimento; % Variazione relativa del peso corporeo degli animali da esperimento.

Confrontare l'attività antitumorale della bis - derivato di 5-FU VI e droga 5-FU sono stati osservati attività antitumorale ultimi parametri: tumore inibizione della crescita linfosarcoma Plissa- 55 % crescita tumorale inibizione Walker carcinosarcoma 256-50 % di inibizione della crescita del tumore Sarcoma 45-18, 4 % [10].

Valori criterio adottato per i composti con attività antitumorale - inibizione della crescita tumorale - oltre il 50 %. Numero di animali nell'esperimento -. 6 attività antitumorale studiato della bis - derivato di 5-FU VI a dosi di 25,0 mg/kg, 30 mg/kg, 32 mg/kg e 50 mg/kg.

L'effetto antitumorale osservato dell'azione della bis - derivato di 5 - FU VI registrato linfosarcoma Plissa - 91.07 % alla somministrazione di una dose di 32 mg/kg (peso medio del tumore in esperimento 1.24 +0.14 g) e sarcoma 45-79,05 % alla somministrazione di una dose di 25 mg/kg e 90,4 % alla somministrazione di una dose di 32 mg/kg (peso medio del tumore nell'esperimento 1,20-2,75 g). Bis - derivato di 5-FU VI ha mostrato una significativa attività antitumorale sul carcinoma Guerin - 60,6 % alla somministrazione di una dose di 25 mg/kg, sarcoma 180-51,7 % alla somministrazione di una dose di 30 mg/kg (peso medio del tumore nell'esperimento 1.07 g). Con l'introduzione della bis-derivati 5-FU VI alla dose di 30 mg/kg di attività anti - tumorale su sarcoma 45 era solo del 16,9 % (peso medio del tumore di 52,12 g). In carcinosarcoma Walker 256 sotto l'azione della bis - derivato di 5-FU VI alla dose di 32 mg/kg di attività antitumorale vicino al valore di criterio (38,5 %). Gli effetti antitumorali risultanti nel trattamento di tumori derivati dal bis - 5-FU VI - significativo.

Conclusione. Composto sintetizzato - bis - derivato del 5-FU VI incontra i composti con una significativa attività antitumorale, che supera quella del farmaco di riferimento 5 -FU, che permette di considerare come una sostanza fisiologicamente attiva e la prospettiva per l'approfondimento della sua

attività specifica per consolidare la sua medicamento a base per il trattamento di tumori umani.

References:

1. Balitskii K.P., Voronov A.L., Iinden I.A. and other. 1991. Tumor metastasis: Pathogenic aspects. Pp. 150-200.
2. Belousova A.K. 1993. Molecular and biochemical approaches to cancer therapy. M.: Medical. Pp. 100-150.
3. Nizhenkovskaya I.V. 2012. Properties of derivatives of crown ethers. Collection of scientific papers "Actual problems of preventive medicine." Pp. 107-114. (Ukrainian).
4. Adjei A.A. 1999. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. Clin. Pharmacol. Vol. 48. P. 265-277.
5. ed. Ishikawa N. 1990. Fluorine compounds. Synthesis and application; New York: Wiley, Pp. 183-200.
6. Preobrajenskaya M.N., Melnik S.Ja. 1984. Analogues of nucleic acid components - inhibitors of nucleic acid metabolism. Results in science and technology. Ser. Bioorg. chem. - M: VINITI, V. 1. Pp. 12-18.
7. Noordhuis P., Holwerda U. 2004. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer. Annals. of oncol. Vol. 15. P. 1025-1032.
8. Gerus I.I., Kolycheva M.T., Yagupolsky Yu.L., Kuhar V.P. 1989. 1-alkoxy (aryloxy) -1,1-difluoro-2-chloro-2-bromoethane. Journal of Organic Chemistry. V. 25. Issue. 9. Pp. 2020-2021.
9. Golubev V.A. Rosenberg A.N. 1984. Selective electrophilic substitution at position 5 of molecules unsubstituted uracils. Proceedings of the USSR. A series of "chemistry". Pp. 18-23.
10. Prozorovskii V.B., Prozorovskii V.P., Demchenko V.M. 1978. Express method of determining the median effective dose and its error. Pharmacology and Toxicology. V. 41, Pp. 407-509.

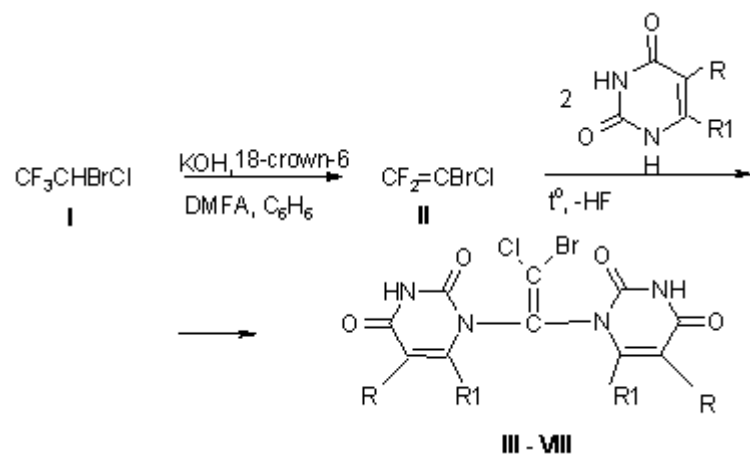


Fig. 1