



Протипухлинна активність молекулярних комплексів заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і бактерійного лектину

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

Ключові слова: піримідин,
протипухлинні речовини, лектини.

Один з актуальних напрямів пошуку нових протипухлинних засобів – дослідження антиметаболітів піримідинового та пуринового обміну, які є преформованими сполуками в низці біосинтетичних процесів (ДНК, РНК, специфічні білки), гальмуючи пухлинний ріст. З метою одержання нових потенційних протипухлинних засобів створили молекулярні комплекси на основі заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*. Встановили, що молекулярні комплекси біс-похідних піримідинів і бактерійного лектину є малотоксичними (ЛД₅₀ від 338 мг/кг до 335 мг/кг) і мають значний протипухлинний ефект (до 62,8% на лімфосаркомі Пліса). Це свідчить, що нові молекулярні комплекси є перспективними для наступного вивчення як малотоксичні речовини з високою протипухлинною активністю.

Противоопухолевая активность молекулярных комплексов замещенных 1,1-бис-(пиридин-2,4-дион-1-ил)-2-бромо-2-хлоретиленов и бактериального лектина

Е. В. Вельчинская

Одно из актуальных направлений поиска новых противоопухолевых средств – исследование антиметаболитов пиридинового и пуринового обмена, которые являются преформированными соединениями в цепочке биосинтетических процессов (ДНК, РНК, специфические белки), тормозя рост опухоли. С целью получения новых потенциальных противоопухолевых средств созданы молекулярные комплексы на основе замещенных 1,1-бис-(пиридин-2,4-дион-1-ил)-2-бромо-2-хлоретиленов и бактериального лектина *Bacillus polymyxa*. Установлено, что молекулярные комплексы бис-производных пиридинового и бактериального лектина малотоксичны (ЛД₅₀ от 338 мг/кг до 335 мг/кг) и проявляют значительный противоопухолевый эффект (до 62,8% на лимфосаркоме Плиса). Это свидетельствует, что новые молекулярные комплексы перспективны для дальнейшего изучения как малотоксичные вещества с высокой противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: пиридин, противоопухолевые вещества, лектины.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С.

Antitumour activity of molecular complexes 1,1-bis-(pyrimidine-2,4-dione-1-yl)-2-bromo-2-chloroethylenes substituted and bacterial lectin

E. V. Welchinska

Aim. One of the actual direction of new antitumour preparations search is the antimetabolites of pyrimidine's and purine's change investigations which are preformed compounds at the link of biosynthetic processes (DNA, RNA, specific proteins) and brake tumour's growth. With a purpose of new potential antitumour preparation's obtaining molecular complexes on the base of 1,1-bis-(pyrimidine-2,4-dione-1-yl)-2-bromo-2-chloroethylenes and bacterial lectin *Bacillus polymyxa* have been produced.

Methods and results. It has been discovered that molecular complexes of bis-derivatives of pyrimidines and bacterial lectin applies low toxic preparations (LD₅₀: from 338 mg/kg to 335 mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 62,8% on Lymphosarcoma Plisa tumour.

Conclusions. It confirms that new molecular complexes are perspective for the future investigation as substances with low toxicity and high antitumour activity.

Key words: Pyrimidine, Antineoplastic Agents, Lectins.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17):

Пошук нових біологічно активних сполук нині здійснюють за двома напрямками: пошук неспецифічних фармакологічних агентів з широким спектром реалізації біологічного ефекту (із невстановленим механізмом дії чи з двома та більше метаболічними шляхами) – неспецифічна дія; пошук високоспецифічних, так званих «малих молекул» із чітко окресленим механізмом дії, впливом на конкретну біологічну мішень (інгібування/активація певного ферменту, рецептора, інтеркаляція в конкретну послідовність нуклеотидів тощо) [1–4].

У попередніх дослідженнях показали, що бактерійні лектини цих штамів бацил виявляють виражений і вибір-

ковий протипухлинний ефект щодо пухлин різного виду.

Протипухлинна активність цих біологічно активних речовин (БАР) та їх вузька вуглеводна специфічність дають можливість використовувати бактерійні лектини як базисні речовини для конструювання медико-біологічних препаратів спрямованої дії [5]. Молекулярні комплекси з прогнозованою біологічною активністю, що утворюються на основі біологічних структур – бактерійних лектинів та гетероциклічної компоненти, – у фаховій літературі не описані. Тому певний інтерес становило створення та дослідження біологічної активності, зокрема протипухлинної активності молекулярних

комплексів синтезованих гетероциклічних біс-похідних із бактерійним лектином 102.

Мета роботи

Створення та вивчення протипухлинної дії нових препаратів хіміко-біологічної будови з протипухлинною дією на основі біс-похідних заміщених піримідинів і бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*, який характеризується протипухлинною активністю на колі штамів експериментальних пухлин.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові біс-похідні, синтезовані на основі заміщених піримідинів та фторотану. Температури плавлення (Т.пл.) отримали на приладі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (С, Н, N, S) здійснили на приладі Euro EA-3000 фірми EuroVector.

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

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Nema», 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 ДМСO-D₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС.

Розчинники марки «ч» або «хч» одержували із комерційних джерел; для їх очищення виконували такі процедури: для ацетонітрилу – перегонка над P₂O₅; діетилового естеру – над металевим натрієм; ДМФА, ДМСO, бензолу, піридину, дихлоретану, хлороформу – перегонка в умовах пониженого тиску; інші очищені простою перегонкою.

Для створення молекулярних комплексів біс-похідних піримідинів із бактерійним лектином обрали найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів – бактерійний лектин сапрофітного штаму *Bacillus polymyxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ (лектин 102). Сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 КГУ ізолювана з ґрунту. Бактерійні клітини відділяли центрифугуванням при 6000 g протягом 20 хв. Лектин отримували зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання амоній сульфатом при насиченні 70% [5].

Основні серії експериментальних досліджень виконали на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла 17,0±2,0 г та 22,0±2,0 г) та щурах-самцях (маса тіла 160,0±20,0г), яких утримували у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Утримання та досліди на тваринах здійснили відповідно до вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями». Результати дослідів обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичне опрацювання виконували за методом В.Б. Прозоровського тощо [6]. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі не описані, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил (5-ФУ).

Кров і пухлину піддослідного щура-пухлиноносія відбирали через 30 хв після введення сполук у терапевтичній дозі. З крові шляхом центрифугування одержано сироватку, а подрібнену пухлину екстрагували ізоаміловим спиртом та ізотонічним розчином (центрифугування суспензії протягом 40 хв при 8 000 об/хв).

Шлях введення розчинів – внутрішньочеревний. Загальноприйнятим критерієм значення для речовин із протипухлинною активністю є відсоток гальмування росту пухлини – понад 50% [6].

1,1-Біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (I).

Приготування розчину №1. У 20 мл сухого бензену при температурі 60°C перемішують 0,25 г (0,0044 моль) калій гідроксиду і 0,025 г ДБ-18-краун-6 (приблизно 15 хвилин) до утворення на стінках хімічного реактора білого нальоту. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури, краплями додають розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого етеру.

Приготування розчину №2. В окремому хімічному посуді в 40 мл сухого ДМФА при температурі 60°C розчиняють 1,0 г (0,0088 моль) урацилу. Гарячий розчин №2 краплями додають через дільничну ліжку до розчину №1, перемішують при температурі 60–80°C протягом однієї години (реакційна суміш каламутніє та під час нагрівання стає червоно-коричневою), фільтрують, охолоджують і відганяють розчинники. Залишок-осад промивають 30 мл суміші діетилового етеру – гексан (1:1), сушать у вакуумі водострунного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору.

1,1-Біс-(5-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (II) синтезують аналогічно із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу, перемішуючи реакційну суміш, при температурі 80–90°C протягом 6 годин. Синтезована сполука – кристалічний порошок жовтого кольору, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації гідролізує з утворенням вихідного урацилу.

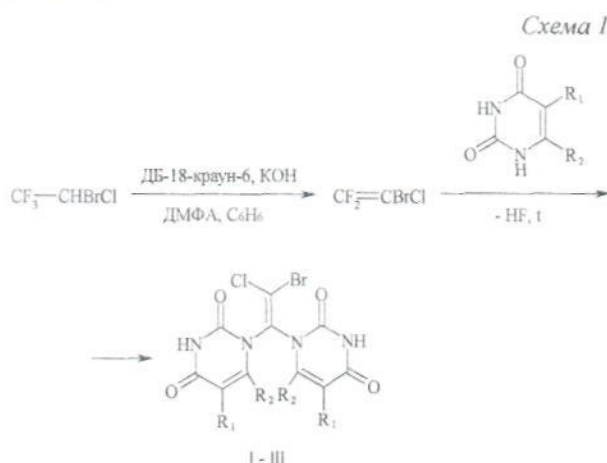
1,1-Біс-(6-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (III) синтезують аналогічно з 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу,

перемішуючи реакційну суміш, при температурі 80–90°C протягом 11,5 год. Синтезована сполука – кристалічний порошок кремового кольору, що кристалізується із суміші розчинників етиловий спирт – гексан (1:1).

Результати та їх обговорення

Ми розробили й успішно апробували препаративний метод синтезу нових біс-похідних піримідинів, урацилів із фармакофорною групою $C=BrCl$, який полягає у взаємодії нітрогеновмісних гетероциклів з 2-бромо-1,1,1-трифлуоро-2-хлороетаном (фторотаном) у молярному співвідношенні реагентів 2:1, у системі розчинників (ДМФА – бензен) в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6 у лужному середовищі.

У фаховій літературі описаний синтез галогенопохідних аліфатичних сполук із використанням міжфазового каталізу та коло хімічних перетворень молекул урацилу [7,8]. Однак метод синтезу нових галогенопохідних піримідинів, які синтезовані протягом міжфазного каталізу, у фаховій літературі не описано. З використанням наведеної методики синтезували низку заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів I–III (схема 1).



де $R_1 = R_2 = H$ (I); $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ (II); $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$ (III)

Дані елементного аналізу на N синтезованих сполук I–III відповідають обчисленим значенням (табл. 1).

Таблиця 1
Дані елементного аналізу, Т.пл., брутто-формула, практичний вихід сполук I–III

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, N, %	Брутто-формула, М.м.	Вирах., N, %
I	37,5	282–285	15.48	$C_{10}H_8BrClN_4O_4$ 361.54	15.49
II	43	286–289	14.32	$C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ 389.59	14.38
III	36,8	265–268	14.36	$C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ 389.59	14.38

Віднесення сигналів в ІЧ- та 1H -ЯМР-спектрах сполук I–III наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Спектральні характеристики сполук I–III

Сполука	Дані ІЧ-спектрів: KBr, cm^{-1}	Дані спектрів 1H -ЯМР: ДМСО- D_6 , TMS, δ , м.ч., J, Гц
I	550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O)	5.42 (2H, д., $2C_{(5)}H$); 7.40 (2H, д., $2C_{(6)}H$); 8.54 (2H, с., $2N_{(3)}H$ in D_2O)
II	515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 960–970 (trans –C=C–); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH)	1.71 (6H, д., $J_{H,H}^2 = 5.0$ Гц, $2CH_3$); 7.23 (2H, д., $J_{H,H}^2 = 5.0$ Гц, $2C_{(6)}H$); 10.71 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$)
III	515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 960–970 (trans –C=C–); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH)	2.00 (6H, с., $2CH_3$); 5.31 (2H, с., $2C_{(5)}H$); 10.83 (2H, д., $J_{H,H}^4 = 9.6$ Гц, $2N_{(3)}H$)

Синтезовані біс-похідні I–III використали для створення молекулярних комплексів із бактерійним лектином 102 як найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів.

Молекулярні комплекси IV–VI: лектин – гетероциклічне біс-похідне I–III одержували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині. Утворення комплексу в такому разі базується на здатності біологічної компоненти – лектинів – адсорбувати на своїй поверхні хімічні речовини, зокрема гетероциклічні молекули (табл. 3).

Таблиця 3
Молекулярні комплекси IV–VI:
лектин 102 – гетероциклічне біс-похідне

№ комплексу	Склад молекулярного комплексу
IV	лектин 102 – 1, 1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (I)
V	лектин 102 – 1, 1-біс-(5-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (II)
VI	лектин 102 – 1, 1-біс-(6-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (III)

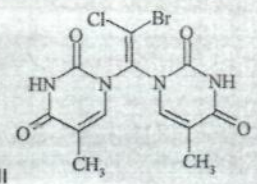
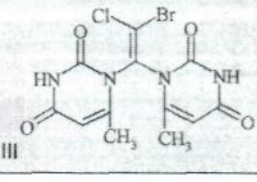
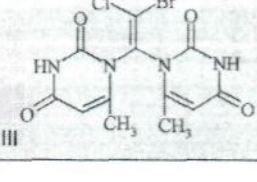
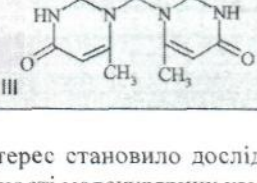
Молекулярні комплекси гетероциклічних біс-похідних V, VI із бактерійним лектином є малотоксичними речовинами (LD_{50} – між 338 мг/кг та 335 мг/кг). Значення LD_{50} для лектину 102 дорівнює 248 мг/кг. Піддослідні тварини – білі нелінійні миші-самці, вага – 17.0 ± 2.0 г та 22.0 ± 2.0 г. Препарат порівняння – 5-ФУ (LD_{50} – 375 мг/кг).

Аналізуючи значення LD_{50} лектину 102 і його молекулярних комплексів, виявили закономірності:

- молекулярні комплекси з лектином 102 V, VI менш токсичні, ніж лектин 102;
- у комплексів із менш токсичними гетероциклічними компонентами значення LD_{50} збільшувались (у 1,46–1,5 раза), але їхня токсичність підвищувалась (табл. 4).

Таблиця 4

Параметри гострої токсичності сполук (II, III, V, VI), лектину 102

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	LD ₅₀ , мг/кг
 II	515	V (II + лектин 102)	335
 III	248		
 VI	495	VI (III + лектин 102)	338
 VI	248		

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності молекулярних комплексів гетероциклічних біс-похідних із бактерійними лектинами 102.

Препаратом порівняння був 5-ФУ [9,10], який є найближчим аналогом за типом дії (прототип) сполук I–III, на їхній основі створено молекулярні комплекси IV–VI. Для порівняння протипухлинної дії молекулярних комплексів IV–VI та 5-ФУ встановили параметри протипухлинної дії останнього: гальмування росту лімфосаркоми Пліса – 55% [9].

Прийнятий критерій значущості для речовини з протипухлинною активністю – гальмування росту пухлини понад 50%. Кількість тварин у досліді – 6. Оцінювання протипухлинної активності отриманих молекулярних комплексів IV–VI виконали за такими показниками: % гальмування росту пухлини; % загибелі піддослідних тварин. Дослідження щодо специфічної протипухлинної активності молекулярних комплексів IV–VI здійснили на моделі експериментального пухлинного росту – лімфосаркома Пліса в дозах 20,0 мг/кг та 24,0 мг/кг. Однак не всі молекулярні комплекси виявили протипухлинну активність на рівні препарату порівняння 5-ФУ (табл. 5).

Таблиця 5

Протипухлинна активність лектину 102, молекулярних комплексів IV–VI

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г		Гальмування росту пухлини, %
		контроль	дослід	
Лімфосаркома Пліса				
IV	24,0	13,9 ± 1,93	7,27 ± 0,09	48,0
V	24,0	13,9 ± 1,93	5,17 ± 0,09	62,8
VI	24,0	13,9 ± 1,93	5,21 ± 0,09	62,5
Лектин 102	20,0	42,0 ± 2,77	21,0 ± 0,18	50,0
5-ФУ (контроль)				55,0

Виразений протипухлинний ефект із високим % гальмування росту пухлини зареєстрували на лімфосаркомі Пліса у сумішній лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу V (% гальмування росту пухлини – 62,8%); лектин 102 – біс-похідне 6-метилурацилу VI (% гальмування росту пухлини – 62,5%). Достатньо високий протипухлинний ефект зареєстрували на лімфосаркомі Пліса у комплексі лектин 102 – біс-похідне урацилу IV (% гальмування росту пухлини – 48%), однак він не перевищував відповідне значення препарату-стандарту.

Індекс ефективності молекулярних комплексів IV–VI на лімфосаркомі Пліса – у межах 2,66–5,88.

Пошук протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами слід вважати перспективним новим напрямом, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків із вираженою протипухлинною дією.

Висновки

1. З метою отримання ефективних протипухлинних препаратів створили молекулярні комплекси на основі заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і найбільш активного на пухлинах продуцента позаклітинних лектинів – бактерійного лектину сапрофітного штаму *Bacillus polymyxa* 102 (лектин 102).

2. Встановили, що молекулярні комплекси біс-похідних піримідинів із бактерійним лектином є малотоксичними речовинами (LD₅₀ – між 338 мг/кг та 335 мг/кг).

3. Виявили, що молекулярні комплекси з лектином 102 менш токсичні, ніж сам лектин 102. Спостерігали також незначне збільшення токсичності комплексів, до складу яких входили менш токсичні гетероциклічні компоненти.

4. Виразений протипухлинний ефект із високим % гальмування росту пухлини зареєстрували на лімфосаркомі Пліса для комплексів лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу (% гальмування росту пухлини – 62,8%); лектин 102 – біс-похідне 6-метилурацилу (% гальмування росту пухлини – 62,5%).

5. Можна прогнозувати перспективність наступного вивчення протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами.

Список літератури

1. Adjei A.A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A.A. Adjei // *Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.
2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.
3. Anttila M.I. Pharmacokinetics of fluorouracil after intravenous and oral administration / M.I. Anttila, E.A. Sotaniemi, M.I. Kairaluoma, R.E. Mokka, H.T. Sundquist // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1983. – Vol. 10. – P. 150–153.
4. Baba H. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2000. – Vol. 27. – P. 1233–1246.
5. Коваленко Э.А. Внеклеточные лектины бактерий / Э.А. Коваленко // *Микробиологический журнал*. – 1990. – Т. 5. – №3. – С. 92–99.
6. 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.
7. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // *Журнал органической химии*. – 1989. – Т. 25. – С. 2020–2021.
8. Клецкий М.Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М.Е. Клецкий, Е.Б. Цупак, Д.А. Назаров // *Химия гетероциклических соединений*. – 2002. – №8. – С. 1106–1108.
9. Блохин Н.Н. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова. – М.: Медицина, 1984. – С. 15–82.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2006. – 1200 с.

References

1. Adjei, A. A. (1999). Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Pharmacology*, 48, 265–277. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00010.x.
2. Anderson, N., & Lokich, J. (1992). Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer*, 70, 998–1002.
3. Anttila, M. I., Sotaniemi, E. A., Kairaluoma, M. I., Mokka, R. E., & Sundquist, H. T. (1983). Pharmacokinetics of fluorouracil after intravenous and oral administration. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 10, 150–153.
4. Baba, H., Kohnoe, S., & Endo, K. (2000). State of the treatment for gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 27, 1233–1246.
5. Kovalenko, E. A. (1990). Vnekletochnye lektiny bakterij [Extracellular bacterial lectins]. *Mikrobiologicheskij zhurnal*, 5(3), 92–99. [in Ukrainian].
6. Prozorovskij, V. B., Prozorovskij, V. P. & Demchenko, V. M. (1978). Ekspress-metod opredeleniya srednej e'ffektivnosti dozy i ego oshibka [Express-method of middle effective dose determination and its mistake]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 41(4), 407–509. [in Russian].
7. Gerus, I. I., Yagupol'skij, Yu. L., & Kukhar', V. P. (1989). 1-Alkoksy(arylksy)-1,1-diflor-2-chlor-2-brometany [1-Alkoxy(aryloxy)-1,1-difluoro-2-chloro-2-bromoethanes]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 25, 2020–2021. [in Russian].
8. Kleckij, M. E., Cupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Struktura i reakcionnaya sposobnost' proizvodnykh uratsila [Structure and reactive ability of derivatives of uracile]. *Himiya geterociklicheskih soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Latvia].
9. Blokhin, N. N., Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opukholevykh zabolevanij* [Chemical therapy of cancer illness]. Moscow: Medicine. [in Russian].
10. Mashkovskij, M. D. (2006). *Lekarstvennye sredstva* [Medical preparations]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].

Відомості про автора:

Вельчинська О.В., д. фарм. н., професор каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Сведения об авторе:

Вельчинская Е.В., д. фарм. н., профессор каф. биорганической, биологической и фармацевтической химии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Information about the author:

Welchinska E.V., doctor of pharmaceutical sciences, professor of department of bioorganic, biological and pharmaceutical chemistry, Bohomolets National Medical University, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.