ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ

И.Р.Аскаров, Ш.Р.Рахимбердиева

Бу мақолада ўсмага қарши препаратлар молекуласининг синтези, физикавий-кимёвий хусусиятлари ҳақида қисқача маълумотлар келтирилган. Хлорбутин, сарколизин ва циклофосфан препаратларининг фармакологик хусусияти, организмдаги биотрансформация тезлиги ўрганилган.

Калит сўзлар: *ўсма касаллиги, фармакокинетика, физикавий-кимёвий хосса, лимфоид тўқима.*

В статье приведены краткие сведения о синтезе, физико-химических свойствах молекул противоопухолевых препаратов. Изучены значение и фармакологические свойства, скорость биотрансформации хлорбутина, сарколизина и циклофосфана в организме.

Ключевые слова: *опухолевая болезнь, фармакокинетика, физико-химические свойства, лимфоидная ткань.*

The article contains the results of the synthesis, physical and chemical properties of the molecules of anticancer drugs. The role and pharmacological properties, ways and speed biotransformation of chlorambucil, sarkolizin and siklofosfon in the organism have been studied.

Key words: *tumor disease, pharmacokinetics, physico-chemical properties, lymphoid tissue.*

В мировом масштабе регулярно синтетическим путем получают сотни новых соединений и выделяют ряд новых органических соединений с противоопухолевыми свойствами из растений и животных. В этом плане важное значение имеет изучение строения молекул этих соединений.

Во многих странах мира проводятся интенсивные исследования по разработке методов синтеза, изучению физико-химических и антибластических свойств соединений различных химических групп. Врачи-онкологи располагают значительным количеством противоопухолевых препаратов, арсенал которых из года в год пополняется за счет скрининга, осуществляемого онкологами-экспериментаторами во многих странах мира.

Разработка высокоэффективных средств и методов борьбы с опухолевой болезнью является одной из кардинальных задач здравоохранения. Среди них особое место занимают синтезирование малотоксичных химических соединений и внедрение в лечебную практику высокоэффективных средств для лечения онкологических заболеваний.

Применяемые в онкологической практике методы хирургического, лучевого и лекарственного лечения часто не приводят к полному и стойкому излечению больных. Поэтому изыскание новых эффективных химических лекарственных препаратов для борьбы с этим тяжким недугом продолжает интенсивно развиваться.

Знание физико-химических свойств веществ, фармакотоксикологических характеристик, путей и скорости биотрансформации в организме, фармакокинетики, несомненно, может помочь не только в установлении зависимости между химическим строением и биологическим действием, но и в разработке наиболее рациональных лекарственных форм, схем, режимов и методов применения противоопухолевых препаратов.

Целью данной работы является изучение противоопухолевой зависимости от строения молекул и химического состава.

Задачами данной работы являются:

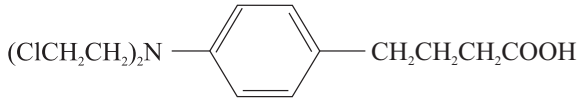
1. Осветить вопросы синтеза, физико-химические свойства молекул противоопухолевых препаратов.

2. Изучить степень фармакологического эффекта групп противораковых препаратов на основе их химического состава и строения молекул.

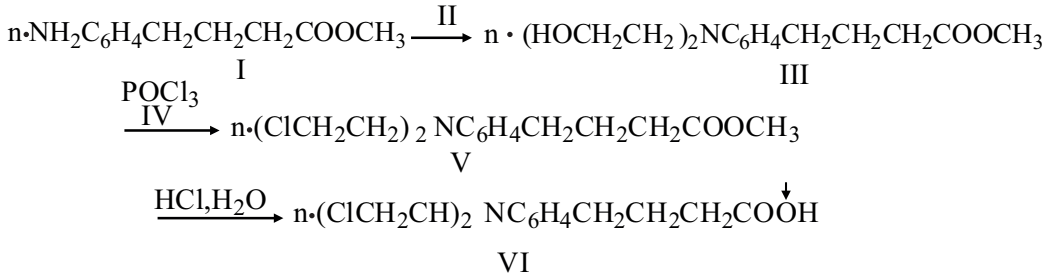
Одними из первых в качестве противоопухолевого средства из галогенсодержащих соединений использовались препараты на основе хлора [1]. В дальнейшем, чтобы снизить токсическое влияние на организм, стали использовать такие галогены, как бром и фтор.

В качестве примера рассмотрим наиболее часто используемые.

Хлорбутин



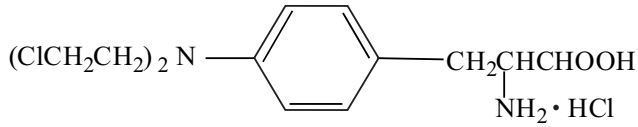
В качестве исходного вещества для получения хлорбутина применяется метиловый эфир γ-(п-аминофенил)-масляной кислоты (I), который при взаимодействии с окисью этилена (II) образует метиловый эфир γ-[п-бис(β-оксиэтил)аминофенил]-масляной кислоты (III). При действии на III хлороксида фосфора (IV) в растворе бензола образуется метиловый эфир γ-[п-бис(β-хлорэтил) аминофенил]-масляной кислоты (V), из которого обработкой соляной кислотой получают γ-[п-бис(β-хлорэтил)аминофенил]-масляную кислоту-хлорбутин (VI).



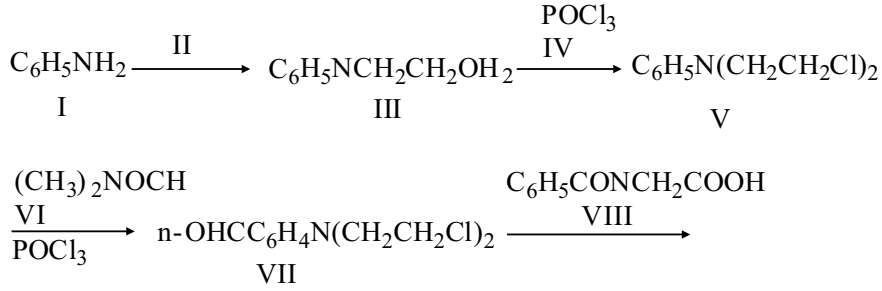
Хлорбутин является алкилируюшим (вызывающим химические процессы в клетке, приводящие к нарушению стабильности ДНК, содержащейся, в основном, в ядре клетки и являющейся носителем генной информации) цитостатическим (препятствующим росту клеток) препаратом; оказывает угнетающее действие на кроветворную ткань и гиперплазированные (опухолевые) ткани, Препарат влияет более избирательно на лимфоидную ткань, чем на гранулоцитарные элементы (клетки крови, относящиеся к лейкоцитам).

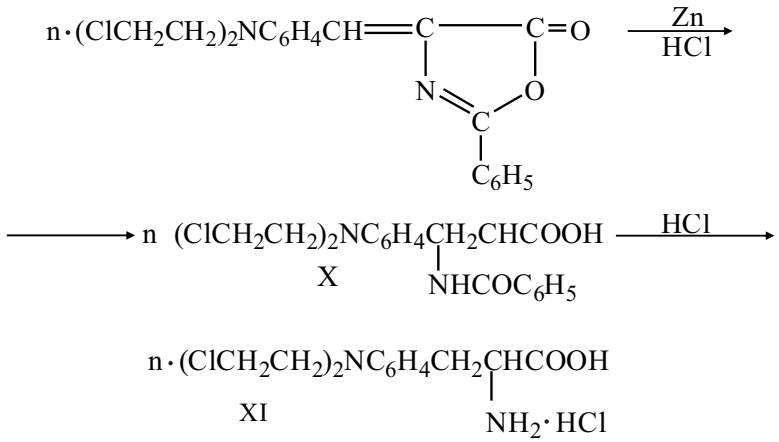
В процессе лечения хлорбутином могут возникнуть анемия и тромбоцитопения, при передозировке развивается значительная лейкопения, прогрессирующая вплоть до панцитопении (уменьшения содержания в крови всех форменных элементов – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и т.д.). Уменьшение количества лейкоцитов может продолжаться в течение 10-12 дней после отмены препарата.

Еще одним эффективным галогенсодержащим препаратом является сарколизин, который имеет следующую химическую формулу:



Сарколизин впервые был синтезирован советским химиком-биооргаником, академиком РАН А.С.Хохловым в 1954 г. [2]. Для синтеза сарколизина в качестве исходного продукта применяют β-фенил-α-аланин, который нитруют. Образовавшийся при этом п-нитрофенилаланин нагревают с фталевым ангидридом и выделяют п-нитро-N-фталилфенилаланин. Из последнего при действии хлористого водорода получают этиловый эфир п-нитро-N-фталилфенилаланина, который восстанавливают палладием до этилового эфира п-амино-N-фталилфенилаланина, а затем при последовательной обработке окисью этилена, хлороксидом фосфора и соляной кислотой превращают в сарколизин.

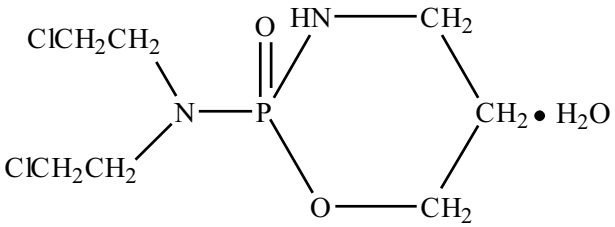




Сарколизин является производным бис-(β-хлорэтил)-амина и аминокислоты фенилаланина. Подобно другим препаратам этого рода, сарколизин обладает алкилирующими свойствами (вызывает химические процессы в клетке, приводящие к нарушению стабильности ДНК) и подавляет развитие разросшихся тканей.

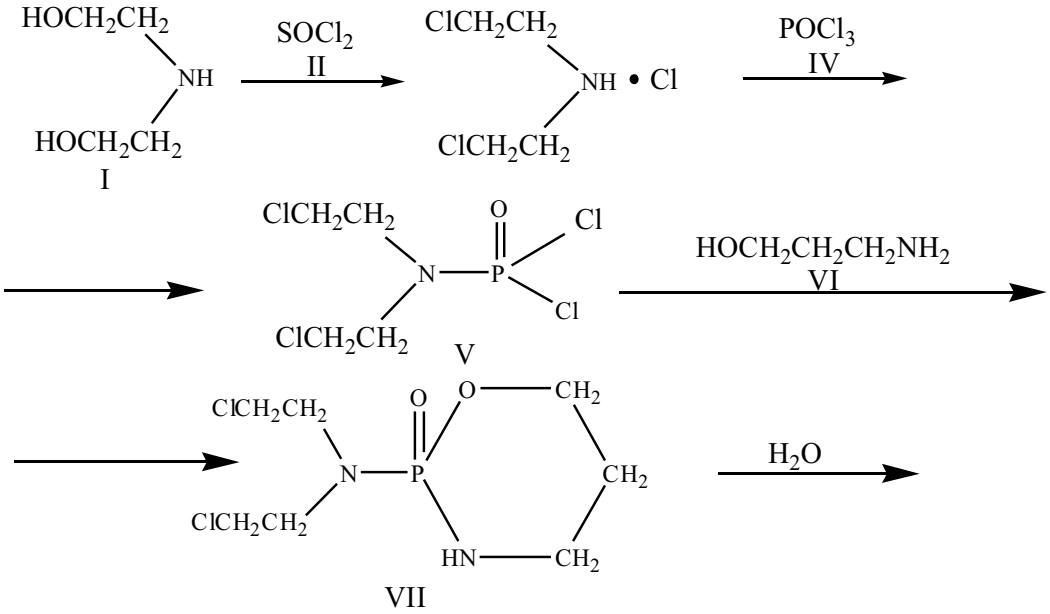
При применении сарколизина наблюдается угнетение кроветворения с уменьшением количества лейкоцитов, особенно нейтрофилов. В процессе лечения необходимо тщательно следить за картиной крови.

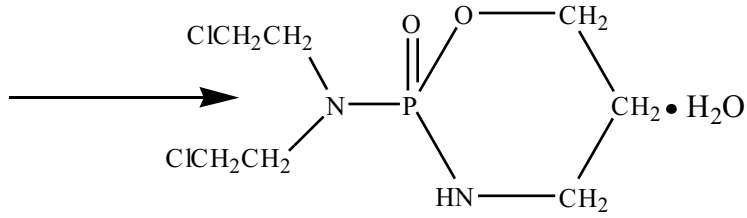
Следующим противоопухолевым препаратом является циклофосфан, имеющий такую химическую формулу:



Циклофосфан впервые синтезирован в 1958 г. в Институте органического синтеза АН Латвии под руководством акад. С.А.Гиллера.

Исходными продуктами при получении циклофосфана (VIII) являются диэтаноламин, хлороксид фосфора и аминопропанол-1,3. Синтез осуществляется по схеме:





VIII

Для получения дихлорангидрида N,N-бис-(β-хлорэтил) амидофосфорной кислоты (V) осуществляют взаимодействие III с хлороксидом фосфора (IV) в присутствии пиридина в растворе диоксана или бензола. При конденсации V с 3-аминопропанолом-1 (VI) в присутствии триэтиламина в растворе этилового эфира уксусной кислоты и при последующей обработке технического продукта конденсации (VII) водой образуется моногидрат циклофосфана (VIII).

При применении циклофосфана, особенно при передозировке, могут наблюдаться различные побочные явления. Часто бывает тошнота и рвота. Для уменьшения этих явлений рекомендуется введение пиридоксина внутримышечно 0,05 г или аминазина 0,025 г внутривенно или внутримышечно через 1 ч после введения циклофосфана.

Изучение строения молекул, проявляющих противоопухолевые свойства, показывает, что многие из них содержат в своей молекуле атомы азота и галогена. Большинство из них, проявляя антираковые свойства, обладает высокой токсичностью, что приводит к снижению элементов красной крови. Для предотвращения этого предлагаем синтезировать новые химические соединения на основе производных металлоценов с антираковыми свойствами.

Многолетний опыт показывает, что при лечении раковых заболеваний наряду с химиотерапией, лучевой терапией параллельное применение методов узбекской народной медицины дает положительные результаты. При лечении опухолевых заболеваний важное значение имеет повышение иммунитета организма. При этом строго запрещаются прием животных жиров и витаминотерапия, за исключением витамина Е.

Литература:

1. Глущенко Н.Н. и др. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений; Под ред. Т. В. Плетеневой. - М.: Академия, 2004. - 384 с.

2. Логинова Н. В., Полозов Г. И. Введение в фармацевтическую химию: Учеб. пособие - Мн.: БГУ, 2003.-250 с.

3. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под общей редакцией В.А.Шаповаловой - Харьков: Рубикон, 2015. – 156 с.

4. Драго Р. Физические методы в химии - М.: Мир, 1981. – 138 с.

5. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. Л.П.Арзамасцева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.

6. Аскаров И.Р. Производные ферроцена.- Фергана – 1999. – 78 с.

Андижон давлат университети,
2016 йил 2 майда қабул қилинган
(Тақризчи: доц. Ш.Абдуллаев)