

Tom V, No 4, 1999



# ЦЕНТРАЛЬНО- АЗИАТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

CENTRAL ASIAN MEDICAL JOURNAL

В номере:

- **ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
Гематология, инфекционные болезни  
Неврология и нейрохирургия  
Экспериментальная медицина  
Разное
- **ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТАХ**
- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ**
- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**
- **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**
- **ОБЗОРЫ**
- **ЛЕКЦИИ**

*Гулямова С.С.*  
*Д.м.н., профессор*

ISSN 1691-23-325-0

АЛМАТЫ - АШГАБАТ - ВИШНЕК - ДУШАНБЕ - ТУРКМЕН

## **МЕДИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ СУБСТАНЦИИ «КДЗ»**

**Камчибекова Ч., Зурдинов А.З.**

Инновационный центр фитотехнологий НАН КР, Кыргызская  
Государственная Медицинская Академия, Бишкек, Кыргызская Республика

### **РЕЗЮМЕ**

Разработка углеводного производного нитрозометилмочевины (НММ) – “КДЗ” имеет большое значение в создании новых фармакологических препаратов медицинского назначения, в частности, противоопухолевых средств, обладающих хорошей растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательностью действия.

Противоопухолевая эффективность “КДЗ” обусловлена сочетанием алкилирующей и карбамоилирующей активности в процессе синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) опухолевых клеток. Это проявляется во временном прекращении синтеза ДНК в большей части клеток и торможении синтеза ДНК в остальных клетках фазы S.

### **RESUME**

The development carbohydrate derivative of nitrozomethylurea (NMU) – “KDZ” is great importance in creation of a new pharmacological preparations of medical purposes, in particular, the antineoplastic means of possessing a good solubility in the water, small toxicity and selectivity of action.

The antineoplastic efficiency of the “KDZ” is caused by combination of its alkiling and carbamoiling activity in during synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA) of tumor cells. It is formed some disturbances in the process of synthesis of DNA in a greater part of cells and braking of synthesis of DNA in other cells of phase S.

С целью расширения ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств, поиск, разработка противоопухолевых препаратов и изучение фармако-токсикологических характеристик для использования их в онкологической практике продолжает оставаться одним из актуальных направлений современной медицины [1].

Проблема злокачественных новообразований, несмотря на успехи, достигнутые в области изучения опухолевого процесса, разработки методов профилактики, диагностики и лечения, до настоящего времени является одной из важнейших. От онкологических заболеваний на земном шаре ежегодно умирает 6 млн. человек. Среди причин смертности раковые опухоли и опухолевые заболевания кроветворной, и лимфоидной тканей, по данным мировой статистики, занимают передовое место, и в высокоразвитых странах. Хотя имеются успехи в диагностике и лечении опухолей, количество онкологических больных довольно велико. Это обусловлено увеличением канцерогенных факторов, содержащихся в окружающей среде, недостаточным знанием фундаментальной природы опухолевого процесса, сущности причин превращения нормальной клетки в опухолевую, патогенеза, а также условий, способствующих их развитию и т.д. [3].

В медицинской практике все большее значение приобретает химиотерапия злокачественных новообразований, которая возникла 70 лет тому назад. Интерес к химиотерапии опухолей обусловлен перспективами использования ее как метода общего воздействия на опухолевый процесс. В онкологии широко применяются многочисленные препараты в комплексном лечении больных, представляющие разные классы химических соединений, обладающие определенными механизмами действия и противоопухолевой активностью (ПОА), а также побочными явлениями [7].

На современном этапе в лабораториях мира проводится большая работа по изысканию эффективных и малотоксичных соединений, приводящих к регрессии опухолей. Иногда применяемые методы лечения не приводят к полному и стойкому излечению больных. Ряд средств сняты с производства,

как малоэффективные или токсичные. Поэтому разработка средств для борьбы с тяжким недугом продолжает интенсивно развиваться.

По данным ВОЗ, наряду с хирургическим и лучевыми методами химиотерапия признана одним из основных и стала самостоятельным, и перспективным направлением в онкологии.

Внедрение в практику новых противоопухолевых препаратов расширило возможности лечения многих форм опухолей, а также опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, не так давно считавшихся неизлечимыми. Однако, применяемые лекарственные средства обладают рядом существенных недостатков (малая широта терапевтического действия, токсичность, лекарственная устойчивость и др.). В связи с этим исследования в области лечения новообразований направлены на получение улучшенных вариантов известных препаратов, а также на поиски веществ с иным механизмом действия. Увеличился объем исследований по синтезу меченых противоопухолевых препаратов, что дает возможность изучить их фармакокинетику и метаболизм [4].

Известно, что лишь немногие из синтезированных соединений медицинского назначения находят практическое применение. Большинство из полученных препаратов не находят клинического применения из-за высокой токсичности, слабой водной растворимости, не избирательности действия и ряда других недостатков. Поэтому важным представляется поиск путей «облагораживания» физиологически активных веществ (ФАВ) путем сочетания их с объектами природного происхождения, в частности с углеводами, без существенного изменения функций детерминантных групп.

Среди групп препаратов, используемых для лечения опухолей, более важными продолжают оставаться алкилирующие средства. При синтезе новых соединений в качестве «носителя» канцеролитических групп используются разные по строению и физико-химическим свойствам вещества. Таким путем окажется возможным получить препараты, отличающиеся от существующих большей избирательностью действия на опухолевую ткань. Это вызывает

интерес к хлорэтиламинопроизводным различных аминокислот, гетероциклических соединений и других БАВ [3].

Группу перспективных противоопухолевых препаратов представляют производные нитрозомочевины. В России рекомендована к практическому применению НММ; ее гомолог — диметилнитрозометилмочевина (ДМНМ). В США нашли клиническое применение несколько нитрозомочевин — 1,3-бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина — БХНМ (BGNU), 1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина — ЦГНМ (CGNU) и антибиотик стрептозотоцин. Открытие антибиотика стрептозотоцина и установление спектра его биологической активности стимулировали увеличение работ по синтезу аналогов, т.к. выделенный микробиологическим путем препарат, обладающий ПОА, является гликозидом нитрозометилмочевины (НММ) и 2-диокси-2-глюкозы.

Антимитотическое действие производных мочевины связано с тем, что они тормозят синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), угнетают активность фермента рибонуклеотида в дезоксирибонуклеотид, тем самым поражают клетки в S фазе клеточного цикла.

Поэтому изучение физико-химических свойств и фармако-токсикологических характеристик может помочь не только в установлении зависимости между химическим строением и биологическим действием, а также разработке методов синтеза более рациональных лекарственных форм в изыскании малотоксичных и эффективных препаратов.

Исследования кинетики и катализа реакций углеводов с участием гликозидных связей важно не только для теории строения и реакционной способности углеводов. Они представляют интерес для решения ряда актуальных задач биоорганической химии, поскольку гликозидная связь является одним из важнейших структурных элементов многих БАВ. Изучены реакции образования, гидролиз связей N-гликозидов, обменное взаимодействие с аминами различной природы и окислительное дегидрирование моносахаридов. Целью изучения указанных реакций гликозидного центра было установление механизмов кислотно-основного,

нуклеофильного катализа - мало изученной области химии моносахаридов и их производных. Эти исследования позволили установить некоторые характерные особенности данного вида катализа на примере объектов, которые отличаются высокой лабильностью и склонностью к разнообразным превращениям в условиях катализа кислотами и основаниями. Литературные сведения о свойствах N-гликозидов свидетельствуют, что они о возможности использования их в качестве исходных веществ для синтеза производных углеводов и полисахаридов для разработки эффективных методов получения ФАВ. Гликозиды обуславливают фармакологическое действие лекарственных форм на основе БАВ. Необходимо отметить, что синтетические возможности этого класса производных сахаров пока еще в должной мере не раскрыты [5].

В связи с этим сосредоточено внимание на синтетических аспектах гомогенного катализа и разработке методов направленного синтеза углеводсодержащих ФАВ. Они имеют важное значение в создании препаратов медицинского назначения, в частности, противоопухолевых препаратов, обладающих хорошей растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательностью действия.

Учитывая трудности в препаративном синтезе производных нитрозомочевины со специфичными олиго- и полисахаридными фрагментами, на первом этапе исследований уделено внимание на изучение физико-химических свойств с более простыми моносахаридными остатками, который представлял интерес для решения практически важных задач облагораживания ФАВ. Данное направление предусматривало разработку рекомендаций по снижению токсичности, изменению водной и липидной растворимости препаратов, а также получению производных с избирательной проницаемостью через клеточные мембраны, которые способны ингибировать работу ядерного фактора kB [7].

Фармакологическими исследованиями было установлено, что гликозилирование приводит к резкому снижению токсичности препаратов ( $LD_{50}$  снижается на два порядка). Одновременно увеличивается водная

растворимость.

В клинической онкологии важное значение имеет не только высокая ПОА препаратов группы нитрозомочевины, но и их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что открывает реальные возможности для химиотерапии метастазов и первичных опухолей головного мозга. Большинство известных препаратов не проходят через гематоэнцефалический барьер, поэтому не предупреждают распространение метастазов в головной мозг, и они практически не эффективны при поражении центральной нервной системы (ЦНС) [2].

Что касается избирательности действия, известно, что проницаемость некоторых клеточных мембран животных по отношению к моносахаридам различна, а степень проницаемости коррелируется с нуклеофильной реакционной способностью моносахаридов (табл. 1).

Таблица 1.

Относительная всасываемость ( $B_1$ ) и относительная реакционная способность ( $B_2$ ) моносахаридов по  $C_1$

Моносахарид	$B_1$	$B_2$
Глюкоза	1,0	0
Галактоза	1,1	0,64
Фруктоза	0,4	-
Манноза	0,2	0,73
Ксилоза	0,15	0,81

Из этого вытекает принципиальная возможность регулирования процессов прохождения углеводных препаратов через клеточные барьеры путем изменения природы углеводного носителя, а также их биологической активности. Обращает на себя внимание тот факт, что ряд терапевтических свойств существенно зависит от места присоединения физиологически

активного фрагмента к углеводному кольцу. Особенно это ярко проявилось при изучении препаратов противоопухолевого действия.

Перспективным для практического применения является использование в качестве "стыковочных звеньев" более кислотно-устойчивые амидные связи.

Ценность формирования амидной связи и перспективы их использования в прикладных аспектах химии углеводов состоит в широкой распространенности мочевинового фрагмента среди природных веществ - производных пиримидинового ряда, нуклеозиды, рибофлавин, теобромин, кофеин и т.д., и развитие направления синтеза азотистых гетероциклов, включая аналогов нуклеозидов на базе углеводных производных нитрозомочевины.

После были развернуты интенсивные исследования по синтезу и изучению биологической активности производных нитрозомочевин в США, Японии и ФРГ. Однако основное внимание в этих исследованиях было направлено на изучение более сложных соединений - производных, содержащих в структуре хлорэтильные группы, являющиеся активными фрагментами наиболее широко изученных и распространенных алкилирующих противоопухолевых препаратов [6].

Из синтезированных и изученных в США несколько сотен хлорэтильных нитрозомочевин по схеме клиническое изучение прошли три препарата - I,3-бис (2-хлорэтил)-I-нитрозомочевина (BCNU), кармустин, I-(2-хлорэтил)-3-(4-метил)-циклогексил-I-нитрозомочевина (CGNU), лемустин, а также вышеупомянутый антибиотик стрептозотоцин (гликозид НММ). А в России клиническую апробацию прошли и применяются в практике НММ и углеводное производное НММ I-метил-3- $\alpha$ -L-арабинозил-I-нитрозомочевина.

Применяемые в практике антибластические препараты синтезированы многостадийным способом, с применением дефицитных соединений и относятся к труднодоступным, дорогостоящим препаратам.

В синтезе производных мочевины использовались два основных метода: прямая конденсация, разработанная Шоорлем и модифицированная

Дудкиным; аминирование гликозилизоцианатов и гликозилизотиоцианатов. Полученную гликозилмочевину нитрозируют и получают производные гликозилнитрозомочевины [4].

Развитие работ по указанным направлениям существенно зависит от разработки технически приемлемых и экономически выгодных способов введения карбамидного фрагмента в моно- и олигосахариды. Разработан удобный и эффективный метод N-гликозилирования на основании изучения кинетики и механизма реакции прямого N-гликозилирования в условиях нуклеофильного катализа.

После разработки простых способов получения гликозилкарбамидов синтезированы углеводные производные НАМ с целью выявления более активного противоопухолевого препарата. В результате поиска условий получения N-нитрозопроизводных моносахаридов с незащищенными гидроксильными группами, обеспечивающих простоту, эффективность процесса и возможность освоения этого процесса в опытно-промышленных условиях, отработана общая методика получения N-алкил-N'-(β-D-гликопиранозил)-нитрозомочевины. В качестве моносахаридов использованы D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза и т.д., алкилмочевин – метил-, этил-, бутилмочевина и др.

Разработан достаточно простой и мобильный метод синтеза большой группы класса НАМ, способный обеспечить гибкое управление структурой синтезируемых соединений.

На этой основе представляется перспективным исследование на ПОА модифицированных при помощи гликозиламидной связью известных лекарственных средств, в частности, нитрозокарбамидов, чтобы создать препараты более высокой антиканцерогенной активностью.

Таким образом, в данной статье обоснован поиск разработки новой противоопухолевой субстанции для лекарственной формы «КДЗ».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобзарь Л. В. Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения // Новая аптека. - 2004. - № 3. - С. 53-63.
2. Мирошниченко И. И., Тюляев И. И., Зуев А. П. Биодоступность лекарственных средств. М.: Грамотей, 2003. - С. 82-83.
3. Bertram G. Katzung. Basic @ Clinical Pharmacology. USA, the Mc Graw. Hill Companies, 2004. - P. 898-930.
4. Chatterjea M. N., Rana Shinde. Textbook of Medical Biochemistry. JAYPEE, Brathers Medical Publishers (P) LTD. New Deli, India, 2005. - 6<sup>th</sup> ed. - P. 23-43, 261-265.
5. Kazuki Watanable, Yoshihiro Mimaki, Hiroshi Sakagami, Yutaka Sashida. Cycloartan Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga racemosa* and their Cytotoxic Activities // Chem. Pharm. Bull. - 2002.50 (1) - P. 121-125.
6. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. Lippincotts illustrated Reviews: Pharmacology. Williams @ Wilkins, Lippincotts, Philadelphia, 2000. - 2<sup>nd</sup> ed. - P. 373-400.
7. Takada V., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarway B. Nonstiroidal antiinflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kB activation of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D<sub>1</sub>, and abrogation of tumor cell proliferation // Oncogene. - 2004. - Vol. 23. - P. 9247-9258.