

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ

ДЕПАРТАМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И  
МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И  
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ  
ФАРМАЦИИ**  
СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ I СЪЕЗДА  
АРМАЦЕВТОВ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Сборник научных трудов, посвященный  
2200 – летию Кыргызской Государственности

Бишкек 2003



# УФ-СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ГЛИКОЗИЛ-НММ-1

Камчибекова Ч. К., Джаманбаев Ж. А., Зурдинов А. З., Атарская Л. И.

Биолого-почвенный Институт, ИХХТ НАН КР, КГМА, г. Бишкек

## 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.

Разработка эффективных и безопасных химиотерапевтических средств с целью расширения ассортимента лекарственных препаратов для лечения больных с онкологическими заболеваниями является одной из кардинальных задач здравоохранения. Проблема злокачественных новообразований, несмотря на значительные успехи, достигнутые в области изучения опухолевого процесса, разработки методов профилактики, диагностики и лечения, и до настоящего времени остаются одной из важнейших в современной медицине.

Лекарственное лечение опухолей уже оформилось как самостоятельное и перспективное направление в онкологии. Среди них особое место занимают создание и внедрение в лечебную практику высокоэффективных лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний. Противоопухолевые препараты все более широко используются как самостоятельно, так и в комплексном лечении больных. По данным Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения, химиотерапия опухолей признана одним из основных методов лечения.

В научных лабораториях мира проводится большая работа по изысканию высокоэффективных и малотоксичных соединений, приводящих к регрессии опухолей. К таким средствам относятся углеводсодержащие производные нитрозометилмочевины (НММ), которые относятся нитрозоалкилмочевинам (НАМ) – перспективному классу противоопухолевых препаратов. Внедрение в онкологическую практику новых противоопухолевых препаратов, в частности, углеводных производных НММ, расширяет возможности успешного лечения новых форм раковых заболеваний [1].

Для разработки новых методов синтеза более активных противоопухолевых средств среди производных нитрозомочевины (НМ) нами проводились исследования кинетики и катализа реакций углеводов. Изучение реакций с участием гликозидных связей, важно не только для теории строения и реакционной способности углеводов. Они представляют значительный интерес и для решения ряда актуальных задач биоорганической химии и фармакологии, поскольку гликозидная связь является одним из важнейших структурных

элементов многих биологически важных веществ. Были изучены реакции образования и гидролиза N-гликозидных связей, обменного взаимодействия N-гликозидов с аминами различной природы, окислительного дегидрирования моносахаридов. Целью изучения всех указанных реакций гликозидного центра является установление механизма кислотно-основного, нуклеофильного катализа – мало изученной области химии моносахаридов и их производных. Эти исследования позволили установить некоторые характерные особенности этого вида катализа на примере объектов, которые отличаются высокой лабильностью и склонностью к разнообразным превращениям в условиях катализа кислотами и основаниями. Накопленные в литературе сведения о свойствах N-гликозидов свидетельствуют о возможности использования их в качестве исходных веществ для синтеза многих практически важных производных углеводов и полисахаридов для разработки эффективных методов синтеза физиологически активных веществ (ФАВ).

В связи с этим мы сосредоточили 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 высокой растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательностью действия.

Учитывая трудности в препаративном синтезе производных со специфичными олиго- и полисахаридными фрагментами, представляется целесообразным на первом этапе исследований уделить внимание изучению химии и фармакологии с более простыми, моносахаридными остатками. Эти исследования представляют интерес для решения практически важных задач облагораживания ФАВ и лекарственных препаратов с известным терапевтическим действием. И данное направление предусматривает разработку рекомендаций по снижению токсичности, изменению водной и липидной растворимости препаратов, а также получению производных с избирательной проницаемостью через клеточные мембраны [2].

По литературным данным известно, что проницаемость некоторых клеточных мембран животных по отношению к моносахаридам различна, а степень проницаемости коррелируется с нуклеофильной реакционной способностью моносахаридов. Из этого вытекает принципиальная возможность регулирования процессов прохождения углеводных препаратов через клеточные барьеры путем изменения природы углеводного носителя, а также их биологической активности.

Углеводсодержащие соединения НММ представляют собой многофункциональные соединения с высокой концентрацией электрофильных и нуклеофильных центров в N-агликоне и гидроксильных групп в углеводном кольце. Реакционная способность этих центров и направления возможных химических превращений соединений этого класса должны существенно зависеть от взаимного расположения функциональных групп. В дополнение к известным конформационным состояниям углеводного кольца теоретически можно допустить существование НАМ фрагмента в форме восьми пространственных изомеров при заданной конфигурации гликопиранозного кольца. Эти структуры отличаются углами поворота групп атомов относительно трех связей C-N, C-N(NO) и N-N. Последняя из связей имеет частично двосвязанный характер и конечные продукты их разложения управляются частично вращением относительно этой связи [3].

#### Материалы и методы исследования.

Поскольку вопрос о внутримолекулярном взаимодействии функциональных групп в N-НМ фрагменте имеет важное значение для понимания механизмов реакции нами изучались спектры поглощения N-нитрозопроизводных N-метил-N'-β-D-гликопиранозил-НМ. В УФ-спектре нитрозопроизводных гликозилмочевин наблюдаются две интенсивные и довольно сильно перекрывающиеся полосы поглощения с максимумами 240 и 210 нм. Характерная для нитрозоаминов малоинтенсивная полоса при 340 нм наблюдается в случае углеводных производных в области 390 нм ( $\lg \epsilon_{240} = 3,84$ ;

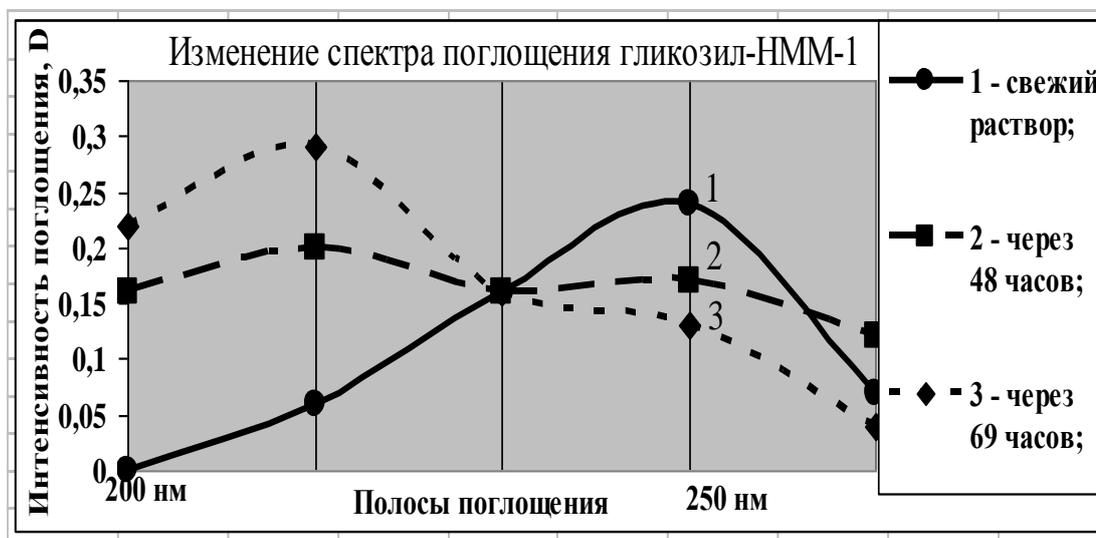
$\epsilon_{390} = 1,93$ ). Согласно литературным данным, полосы при 390 и 240 нм могут быть отнесены, соответственно, к  $n \rightarrow \pi$  и  $\pi \rightarrow \pi$  переходам [4].

### Результаты исследования и их обсуждение.

Если поглощение при 240 нм связать с хромоформной группой N=O, то уменьшение интенсивности могло бы свидетельствовать о самопроизвольном протекании химических процессов таких, как денитрозирование, димеризация и изомеризация в азопроизводные [5]. Однако анализ растворов нитрозопроизводных методом ТСХ показывает, что эти соединения сохраняют хроматографическую однородность, и следовательно, за время выдерживания их в растворах при нейтральных и слабокислых значениях pH не претерпевают химических изменений. Свежеприготовленные растворы соединений характеризуются интенсивным максимумом при 240 нм, который при выдерживании уменьшается с одновременным возрастанием интенсивности полосы поглощения при 210 нм (см. рис.).

Указанные полосы поглощения можно отнести за счет двух поворотных изомеров с транс- и цис- расположением нитрозогруппы относительно метильной группы. Переход из цис- конфигурации в транс- форму может в свою очередь быть начальным этапом более глубокой перестройки молекул.

Рис. 1.



Например, перенос протона от гликозидного азота на отрицательно заряженный атом кислорода инициирует последующий распад агликона по связи C-N, смежной с карбонильной группой, с образованием первичных продуктов разложения нитрозопроизводных – гликозилизоцианатов и алкилазоокси- производного. В связи с этим нельзя исключить возможности самопроизвольного разложения гликозил НАМ при достаточно длительном хранении водных растворов при нейтральных и слабокислых значениях pH. Процесс распада, особенно легко протекающий в щелочных растворах и под действием нуклеофильных агентов, также сопровождается снижением интенсивности полосы при 240 нм и не наблюдается одновременного возрастания интенсивности поглощения при 210 нм.

#### Литература

1. Никольский Н. Н., Трошин А. С. Транспорт сахаров через клеточные мембраны. Л., Наука, 1973.
2. Химия нитро- и нитрозо- групп. М.: Мир, 1972. - Т. 1. - С. 100-119.
3. Эммануэль Н. М., Корман Л. Б., Островская Л. А. и др. Нитрозоалкилмочевины – новый класс противоопухолевых препаратов. М., Наука, 1978. - 225 с.
4. Lown J. W., Chauhan S. M. J. Orig. Chem. 1986. - V. 46. - P. 2479-2489.
5. Nacamoto K., Bundle R. E. J. Amer. Chem. Soc. 1956. - V. 78. - P. 1113-1118.