

УСПЕХИ ХИМИИ

Т. XLIV

1975 г.

Вып. 3

УДК 615.015.11

УСПЕХИ ПОИСКА ХИМИЧЕСКИХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

В. Г. Яшунский

Обсуждены и проанализированы литературные данные, опубликованные с 1968 по 1973 г., которые посвящены поиску радиопротекторов, т. е. средств, способных предотвращать или уменьшать поражающее действие ионизирующего излучения.

Рассмотрены только мономерные синтетические вещества, принадлежащие к различным классам органических соединений, и не обсуждаются вопросы, связанные с поиском радиозащитных композиций.

Библиография — 166 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	531
II. Серусодержащие соединения аминотиольной структуры	533
III. Другие серусодержащие соединения	557
IV. Гетероциклические соединения	564
V. Соединения различной структуры	568

I. ВВЕДЕНИЕ

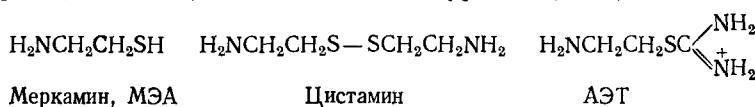
Прошло четверть века с тех пор, как впервые была показана возможность химической защиты животных от ионизирующего излучения^{1, 2}. За этот период проведена колоссальная работа по синтезу и изучению профилактического радиозащитного действия нескольких тысяч синтетических и природных веществ различного строения. Среди них обнаружены весьма эффективные радиопротекторы, способные в условиях эксперимента предотвращать гибель значительной части животных, подвергнутых рентгеновскому и гамма-облучению. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что в принципе защитить живой организм от ионизирующего облучения с помощью химиотерапевтических средств можно, однако реализовать такую защиту человека представляет пока значительные трудности, так как нет доказательств, что переносимые человеком дозы радиопротекторов способны защитить его от действия радиации.

Весь двадцатипятилетний период развития проблемы поиска химиотерапевтических радиозащитных профилактических средств можно условно разбить на три этапа.

Начальный, 1949 г.—середина 50-х годов — открытие явления радиопротекции химическими веществами и начало поисков радиозащитных средств среди различных классов химических соединений. Второй этап,—середина 50-х годов (1968 г.) — расширение поиска веществ, снижающих лучевое поражение животных, углубленное изучение соединений, показавших наиболее высокое радиозащитное действие в эксперименте и попытки доведения наиболее эффективных из них до клинического применения.

Достижением этого этапа явилось создание таких радиозащитных препаратов, как меркаптоэтиламин (меркамин, МЭА), соответствующий

дисульфид (цистамин) и аминоэтилизотиуроний (АЭТ):



Однако значительная токсичность и малая терапевтическая широта этих препаратов выдвигали неотложную задачу поиска более эффективных радиопротекторов. В конце 60-х годов, после того, как было изучено большое число различных химических соединений (к 1965 г. их насчитывалось ~ 3000), создалось впечатление, что химический способ защиты от облучения имеет лишь теоретическое значение и препаратов лучших, чем меркамин, цистамин и АЭТ, создать не удается. Появились даже высказывания о неперспективности всего направления защиты от ионизирующей радиации с помощью химических веществ.

По этому поводу один из основателей проблемы химической защиты от ионизирующей радиации З. Бак писал: «...наметилась тенденция забывать о возможности появления новых защитных химических препаратов и концентрировать внимание на изучении наиболее активных из известных. Однако не исключено, что более активные и при том менее токсичные химические радиопротекторы будут открыты в недалеком будущем»³.

Эти слова Бака оказались пророческими. Буквально в течение последних лет, начиная с 1968 г., появились работы, которые ознаменовали начало современного этапа развития проблемы химической защиты живого организма от ионизирующей радиации. Этот этап отмечен значительными успехами в создании радиопротекторов и, самое главное,— появлением уверенности в реальности практического использования химических профилактических радиозащитных средств.

Современный этап характеризуется тем, что число веществ, синтезированных и изученных в качестве потенциальных радиопротекторов, резко увеличилось за счет небольших вариаций обнаруженных ранее оптимальных химических структур радиозащитных средств. Основным направлением и целью проводимых в последние годы исследований был поиск радиопротекторов с большой терапевтической широтой; результаты этих исследований нашли отражение в недавно опубликованных кратких обзорах^{4, 5}, которые включают данные по 1971 г.

В настоящем обзоре рассмотрены и проанализированы результаты поиска мономерных синтетических профилактических радиозащитных средств, опубликованные с 1968 по 1973 гг. включительно.

Наибольшее внимание исследователей в последнее пятилетие, как и в прежние годы, было уделено поискам радиопротекторов среди соединений, в основе которых лежит структура β -меркаптоэтиламина (МЭА). Интересные результаты получены также при изучении других серусодержащих соединений и гетероциклов.

Прежде, чем перейти к обсуждению основного материала, следует кратко остановиться на вопросе о количественной оценке эффективности радиозащитных средств, который не раз ставился ранее^{3, 6}.

Недавно американскими авторами⁷ предложен критерий количественной оценки эффективности радиопротекторов,— «протекторный индекс» (I), характеризующий одновременно степень защиты и терапевтическую широту действия данного вещества, который выражается следующей формулой:

$$I = \frac{CD_{50}}{\text{ЭД}} \left(1 + \frac{a}{100} \right),$$

ТАБЛИЦА 1

Шкала эффективности радиопротекторов

<i>I</i>	0—1	2—5	6—10	11—44	15 и выше
	0* не эффективен	мало эффективен	эффективен умеренно	эффективен	высоко эффективен

* При защите ниже 20% принимается, что *I* = 0.

где CD_{50} доза вещества, вызывающая гибель 50% животных, a — % выживаемости животных при данной эффективной дозе (ЭД) вещества и полной гибели в контрольной группе. Эта характеристика имеет ограниченное применение, так как позволяет сравнивать эффективность веществ лишь в идентичных условиях эксперимента (способ введения, время дачи вещества до облучения, вид животных, доза и мощность облучения и др.). Однако поскольку в последние годы условия эксперимента в достаточной степени стандартизованы, то во многих случаях с помощью величины протекторного индекса можно количественно оценить их практическую перспективность. В табл. 1 приведена шкала эффективности радиопротекторов на основе величины протекторного индекса, принятая рядом американских авторов.

При изложении материала в данном обзоре там, где это возможно, будет использована величина протекторного индекса. Так как подавляющее большинство экспериментов с радиопротекторами проведено на мышах при введении веществ за 15—30 мин до облучения с мощностью 40—400 *рад/мин*, а выживаемость животных определяли к 30 суткам, в тексте обзора эти условия могут не оговариваться.

II. СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ АМИНОТИОЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ

Среди серусодержащих соединений, изученных в последние пять лет в качестве профилактических радиозащитных средств подавляющее большинство составляют N-замещенные производные и аналоги β -меркаптоэтиламина (МЭА): тиолы, дисульфиды, тиосульфаты, тиофосфаты, тиазолидины и др., а также подобные соединения с модифицированной этиленовой цепочкой. Значительно меньше число других серусодержащих веществ. В этой последовательности они и будут рассмотрены.

1. N-замещенные β -меркаптоэтиламина

Хотя сам меркаптамин (МЭА) обладает в условиях эксперимента достаточно высоким радиозащитным действием, его практическому использованию препятствует малая терапевтическая широта действия. По данным⁸ для МЭА при внутрибрюшинном (в/б) введении $CD_{50} = 250 \text{ мг/кг}$ и в оптимальной дозе ЭД = 150 мг/кг он защищает 87% мышей при полной гибели в контрольной партии; при пероральном (п/о) способе введения $CD_{50} = 615 \text{ мг/кг}$, ЭД = 300 мг/кг , $a = 73\%$. Отсюда для меркаптамина:

$$I_{\text{в/б}} = \left(1 + \frac{87}{100}\right) \frac{250}{150} = 3,1$$

$$I_{\text{п/о}} = \left(1 + \frac{73}{100}\right) \frac{615}{300} = 3,6$$

По вышеприведенной шкале меркамин следует отнести к малоэффективным радиопротекторам. Поэтому, естественно, в последние годы предпринимались многочисленные попытки всевозможного варьирования структуры меркамина с целью создания препарата с таким же уровнем противорадиационной защиты, но с большей широтой действия, т. е. менее токсичного и лучше переносимого.

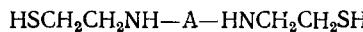
В продолжение ранее выполненных исследований влияния характера аниона на радиозащитную активность меркамина подробно обследовано его аденоэозинтрифосфорная соль⁹. Найдено, что по своей активности этот протектор, названный цитрифосом, близок к хлористоводородной соли МЭА, однако в отличие от последней, проявляет защитное действие при длительном облучении с мощностью 10,7 и 3,75 рад/мин.

Различными авторами был синтезирован и изучен большой ряд производных МЭА с различными заместителями у атома азота типа (I), однако большинство из них оказались малоактивными или обладали слабым радиозащитным действием.



(I)

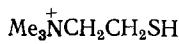
Показано¹⁰, что замена атома водорода аминогруппы нормальными или разветвленными алкильными радикалами приводит к исчезновению радиозащитной активности. Имеется указание¹¹, что соединения с длинной нормальной алкильной цепочкой I, R=C₈H₁₇, C₉H₁₉ и C₁₀H₂₁ обладают защитным действием. Обнаружено, что полиметилен-бис-(меркаптоэтиламино) производные (II) с числом метиленовых групп n=6—8¹², а также их сульфонный аналог (III)¹³ незначительно повышают радиорезистентность мышей при профилактическом применении.



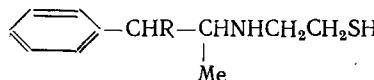
(II) A=(CH₂)_n (III) A=SO₂

Кватернизация атома азота в МЭА приводит к резкому повышению токсичности и потере активности, как это обнаружено на примере тиохолина (IV)¹⁴.

Отсутствие радиозащитного действия либо небольшую активность показали производные меркаптоэтиламина с алициклическими, арильными и гетероциклическими заместителями, находящимися непосредственно у атома азота или через 1—4 метиленовых звена от него^{10, 15}. Такие же результаты получены при изучении оксиалкил-, аллокси- и арилоксиалильных N-производных МЭА и меркаптоэтиламинов, построенных на основе фенамина и эфедрина (V) и (VI)¹⁰. Среди обследованных в этой работе 58 подобных соединений лишь один N-циклогексилгексаметиленмеркаптоэтиламин (VII) показал высокое радиозащитное действие.



(IV)

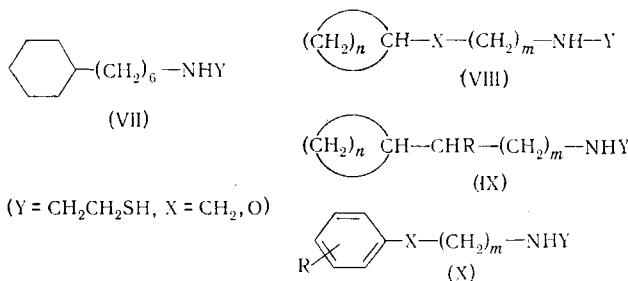


Me

(V, R=H); (VI, R=OH)

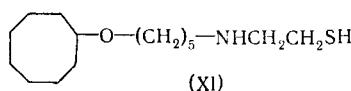
При внутрибрюшинном введении за 15 мин до облучения в дозе 30 мг/кг это вещество почти полностью защищало мышей при абсолют-

ной гибели в контрольной группе. По-видимому, основываясь на этих результатах, группа исследователей во главе с Уэстлендом в 1972 г.¹⁶ изучила ряд соединений типа (VII), имеющих в качестве заместителя алициклического (VIII) и (IX) или бензольное кольцо (X), связанные непосредственно или через атом кислорода полиметиленовой цепочкой (C_3 — C_6) с аминогруппой. Некоторые соединения имели разветвленную полиметиленовую цепь (IX):



Циклоалкилалкильные производные (VIII) оказались значительно более токсичными, чем сам МЭА и его ближайшие аналоги. Однако большинство из них проявляло радиозащитную активность при более низких дозах — в интервале 25—50 мг/кг, что в 3—6 раз меньше эффективной дозы β -меркаптоэтиламина. Оказалось, что замена пятичлененного цикла шестичленным, а также вариация длины полиметиленовой цепи от трех до шести звеньев существенно не сказывается на радиозащитной активности соединений этого ряда. Разветвление в углеводородной цепи приводит к потере или снижению активности. Протекторный индекс наиболее активных из них не превышает 3,5, что соответствует эффективности самого МЭА.

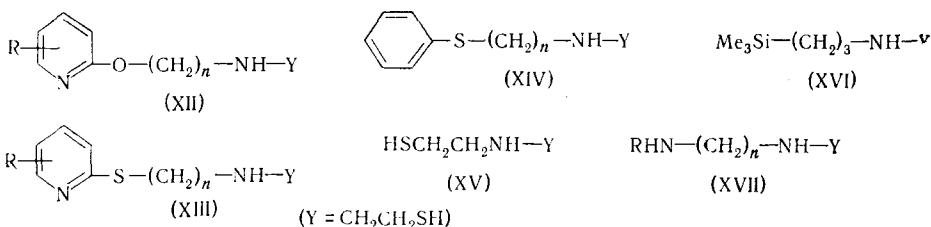
Единственным исключением из соединений этого типа явилось циклооктилоксипентаметиленовое производное (XI).



Обладая значительно меньшей токсичностью ($\text{CD}_{50}=180 \text{ mg/kg}$), чем остальные циклоалкилполиметиленовые аналоги, это соединение в дозе 50 мг/кг защищало 83% мышей при 100%-ной гибели в контрольной группе, его протекторный индекс $I=6,6$.

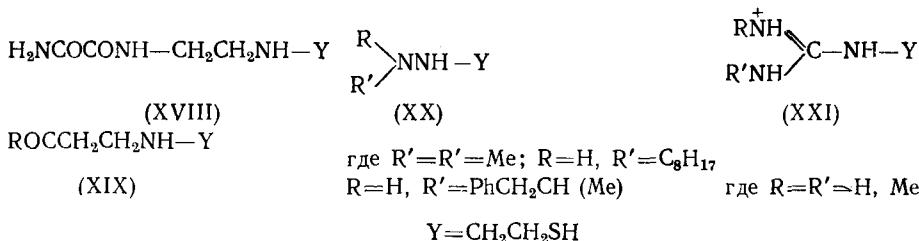
В среднем несколько эффективней алициклических аналогов оказались арилоксиалкильные производные МЭА ($X=X=0$)^{16, 17}. Среди них наиболее активны соединения с $n=4$ —6; этиленовое и триметиленовое производное не защищали животных¹⁸. Увеличение числа алкильных заместителей в бензольном кольце снижает радиозащитную активность.

Среди изученных 25 пиридиноксиполиметиленовых производных меркаптоэтиламина типа (XII) Уэстленду с сотр.⁸ не удалось обнаружить ни одного, которое бы заслуживало внимания, как радиопротектор. Не обладали защитным действием 2-пиридинил- (XIII) и фенил- (XIV) меркаптополиметиленовые аналоги, а также N-меркаптоэтил- (XV)¹⁸ и N-триметилсилилпропильные (XVI)¹⁹ производные МЭА.



Изучено несколько соединений, алкильная цепь заместителя которых содержит вторичную аминогруппу (XVII), однако активных веществ среди них обнаружено не было^{20, 21}. Небольшое защитное действие показало карбоксамидное производное (XVIII)²²; замена атома водорода в конечной амидной группе на фенильный, циклогексильный или пиридильный радикалы приводила к потере активности. Радиопротекторное действие обнаружено у производных β -меркаптоэтиламина, замещенных по аминогруппе остатком пропионовой кислоты (XIX)²¹. Наиболее активным в этом ряду оказался амид ($R=\text{NH}_2$), далее следует кислота ($R=\text{OH}$), нитрил и этиловый эфир ($R=\text{OEt}$).

Обнаружено, что замена аминогруппы в β -меркаптоэтиламине на гидразиновую (XX) приводит к потере радиозащитной активности¹⁰.



Значительно более слабое защитное действие по сравнению с меркаптоэтилгуанидином показали его N-метилзамещенные производные (XXI)²⁴.

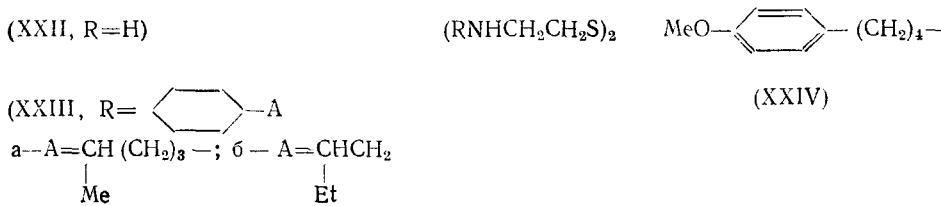
Таким образом, широкая вариация структуры заместителя у атома азота в молекуле β -меркаптоэтиламина (всего было изучено ~ 130 подобных соединений) лишь только в одном случае привела к получению значительно более эффективного радиопротектора, чем МЭА, — N-циклоалкилоксипентаметиленмеркаптоэтиламина (XI) ($I=6,6$).

Значительно меньший интерес в последние годы у исследователей вызвал класс аминоалкилдисульфидов. Первый член этого ряда — цистамин (XXII), — хотя и имеет ряд преимуществ перед соответствующим аминотиолом (меркаптином), однако его также следует отнести к малоэффективным радиопротекторам (при $\text{CD}_{50}=320 \text{ мг/кг}$ и в оптимальной дозе 220 мг/кг , в/б, он защищает $\approx 70\%$ мышей³, т. е. его $I=2,5$).

Большое внимание в последние 5—6 лет было уделено синтезу и изучению производных (XXII), содержащих у атома азота циклоалкил- и циклоалкилокси-, арил- и арилокси-, 2-пиридилилокси- и 2-хинолиллокси-алкильные заместители. Активные соединения найдены в ряду циклоалкильных и арильных производных^{13, 16, 17}; их гетероциклические аналоги не обладали защитным действием⁸.

Наиболее высокая радиопротекторная эффективность обнаружена у бис-(N-циклогексил-2-пентаметиленаминоэтил)-(XXIIIa)¹⁶ и бис-(N-*n*-метоксифенилтетраметиленаминоэтил)-(XXIV)¹⁷ дисульфидов; величины протекторного индекса для них соответственно равны 8,4 и 11,0. Интересно, что близкий аналог XXIIIa дисульфид (XXIIIb), радикал у

атома азота которого отличается всего на одно метиленовое звено, не обладает защитным действием¹⁶.



Как следует из данных табл. 2, какие-либо закономерности изменения токсичности и радиозащитной активности при переходе от аминотиола к соответствующему дисульфиду отсутствуют. В зависимости от

ТАБЛИЦА 2

Радиопротекторные свойства аминотиолов и дисульфидов

R	RHNCH ₂ CH ₂ SH				(RHNCH ₂ CH ₂ S—) ₂			
	Доза, мг/кг		%	I	Доза, мг/кг		%	I
	СД ₅₀	ЭД			СД ₅₀	ЭД		
цикло-C ₈ H ₁₁ CHMe—(CH ₂) ₃ —	75	50	17	0	45	40	85	8,4
цикло-C ₈ H ₁₅ O—(CH ₂) ₅ —	180	50	83	6,6	560	160	50	5,8
2,6-Me ₂ —C ₆ H ₃ O—(CH ₂) ₄ —	75	50	80	2,7	560	160	17	0
2,3,6-Me ₃ —C ₆ H ₂ O—(CH ₂) ₄ —	130	100	33	1,7	56	32	50	2,2
4-MeO—C ₆ H ₄ —(CH ₂) ₄ —	70	40	45	0	240	60	83	11,0
Br—  —O—(CH ₂) ₆ —	140	60	87	4,4	78	20	0	8

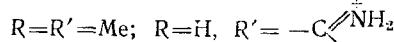
характера заместителя при этом может наблюдаться увеличение или уменьшение токсичности, сопровождающееся либо увеличением, либо уменьшением, либо сохранением радиозащитной активности.

Костюковский и Владимиров с сотр.¹⁴ обнаружили, что увеличение степени замещения аминогрупп в цистамине приводит к увеличению токсичности при сохранении уровня защиты. Кватернизация азота делает соединение исключительно токсичным и практически неактивным.

Сопоставив токсичность и радиозащитную активность ряда тиолди-сульфидных пар типа β -меркаптоэтиламин (XXV) — цистамин (XXVI), Танк и Жеребченко²⁵ обнаружили, что эти свойства



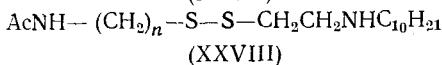
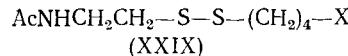
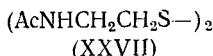
где $R=R'=H$; $R=H$, $R'=Me$



по разному проявляются для каждого вида животных. Так в случае мышей не удалось установить связи между токсичностью и противолу-чевой активностью, с одной стороны, и тиоловой или дисульфидной структурой — с другой. В опытах на крысах выявлена большая токсичность и несколько более высокая радиозащитная эффективность дисульфидов по сравнению с соответствующими тиолами.

активности дисульфидов на основе β -меркаптоэтиламина симметричной и несимметричной структуры проведены в последние годы Филдом с сотр. ²⁶⁻²⁹. Ими обнаружено, что *bis*-ацетилцистамин (XXVII) ²⁹ также

как и его несимметричный аналог с длинным алкильным заместителем у другого атома азота (XXVIII а)²⁶, не защищает мышей от облучения. Среднее защитное действие показал гомолог последнего соединения с тремя метиленовыми звеньями между атомом серы и ациламиногруппой (XXVIII б)²⁶.

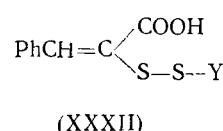
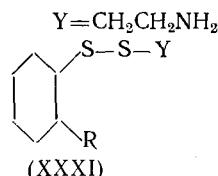
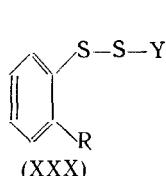


а—X=SO₃Na; б—X=SO₂Na

где а—n=2; б—n=3

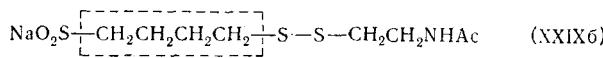
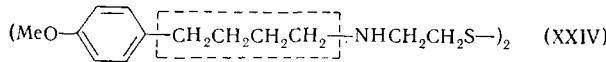
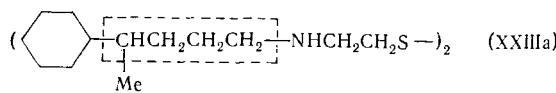
Слабым радиопротекторным действием обладает производное сульфоновой кислоты (XXIX а)²⁷, в то время как соответствующая сульфеновая кислота (XXIX б) оказалась эффективным радиопротектором. В дозе 172 мг/кг, в/б, (СД₅₀=800 мг/кг) это соединение в виде натриевой соли защищает 93% мышей при полной гибели в контрольной группе (I в/б=9,0). Степень защиты при пероральном введении XXIX б также высока — в дозе 278 мг/кг при СД₅₀=1050 мг/кг наблюдалась 100% выживаемость животных (I п/о=7,5).

Вещества с радиопротекторными свойствами обнаружены также среди несимметричных дисульфидов типа (XXX), (XXXI) и (XXXII)²⁸.



где R=COOH, SO₃H, Cl где R=COOH, Cl

Обращает на себя внимание весьма интересный факт определенной структурной близости молекул наиболее активных дисульфидов (XXII а, XXIV и XXIX б), фрагменты которых содержат цепочку из четырех углеродных атомов.



К сожалению, ограниченное число данных не позволяет высказать предположение о причине и роли этого фактора в реализации радиозащитного эффекта.

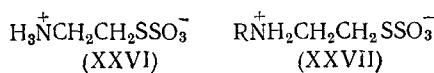
Как видно, интерес к дисульфидам, сохраняющим элементы структуры МЭА как к потенциальным протекторам в последние годы был ниже, чем к аминотиолам; всего изучено ~45 подобных соединений. Однако среди них удалось обнаружить высокоэффективные радиозащитные вещества, такие как *bis*-(N-*n*-метоксифенилтетраметиленаминоэтил)дисульфид (XXIII) и натриевая соль ацетиламиноэтилсульфида-

бутансульфеновой кислоты (XXIX б), причем показана значительная эффективность последней при пероральном введении. Это позволяет полагать, что возможности класса дисульфидов меркаптоэтиламиновой структуры как потенциальных радиозащитных средств далеко не исчерпаны, и можно ожидать появления в этом ряду еще более эффективных радиопротекторов.

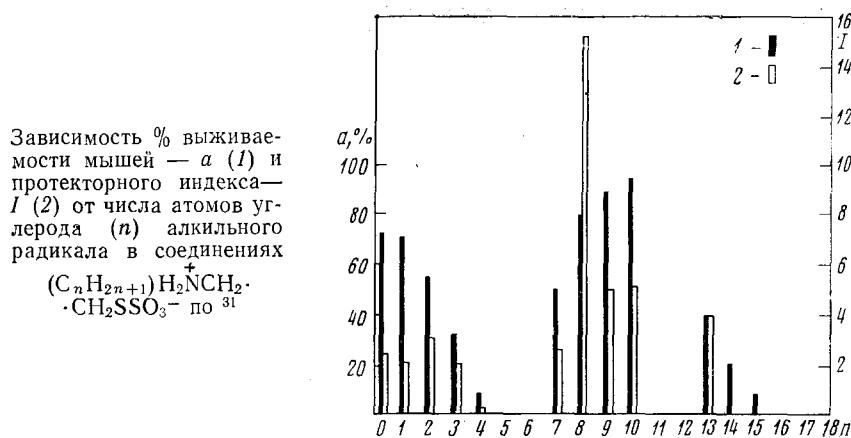
2. N-замещенные аминоэтилтиосерной кислоты (соли Бунте)

Наибольшее внимание при поисках радиопротекторов, содержащих структуру β -меркаптоэтиламина, в течение последних пяти лет было уделено производным аминоэтилтиосерной кислоты, солям Бунте. Открытие в 1968 г. именно среди них веществ с весьма высоким радиозащитным действием⁷ явилось, по существу, поворотным пунктом в развитии поиска химических средств защиты от ионизирующей радиации.

Родоначальник соединений этого ряда, — β -аминоэтилтиосерная кислота (XXXVI), согласно имеющимся данным³⁰, обладает высоким защитным действием, однако в дозах, близких к токсичным.

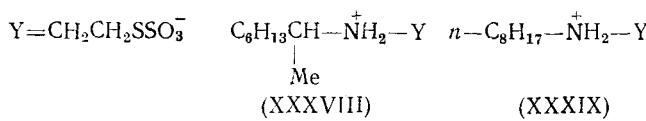


При $СД_{50} = 450 \text{ мг/кг}$ оптимальное защитное действие — 73% выживаемости — наблюдалось при введении этого вещества мышам внутрибрюшинно в дозе 350 мг/кг . Таким образом, для **XXXVI** $I = 2,2$, т. е. соединение малоэффективно.



Клейман и сотр.³¹ изучили профилактическое радиозащитное действие большого ряда N-алкилзамещенных аминоэтилтиосерной кислоты (XXXVII). Ими обнаружена интересная зависимость протекторного действия от величины алкильного радикала, которая наглядно может быть проиллюстрирована графиком (см. рисунок). На рисунке можно наблюдать три пика активности; интересно, что при этом не всегда соблюдается параллельность между активностью и токсичностью. Достаточно высокий защитный эффект обнаружен у некоторых солей Бунте, содержащих разветвленные алкильные заместители у атома азота. Из них наиболее ярко выраженное защитное действие показало 2-октильное производное (XXXVIII). В дозе 75 мг/кг это вещество защищает всех

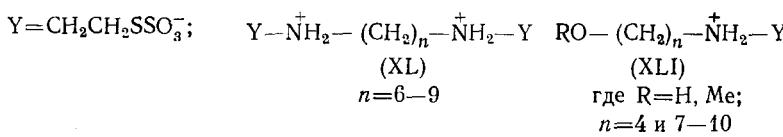
животных при абсолютно смертельной дозе облучения ($I_{B/6} = 3,7$).



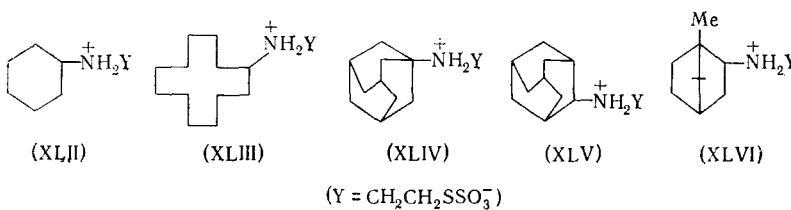
Среди более 30 изученных N-алкилпроизводных (XXXVII) наиболее эффективным радиопротектором оказалась N-*n*-октиламиноэтилтиосерная кислота (XXXIX): при дозе 15 мг/кг и СД₅₀ = 125 мг/кг, в/б, выживаемость мышей составляла 80%, $I_{B/6} = 15,0$.

Одно из соединений рассматриваемого ряда, *n*-декиламиноэтилтиосерная кислота, в опытах на обезьянах при дозе 10—30 мг/кг показала защитное действие $\sim 50\%$ ³². Обнадеживающие результаты, полученные при изучении радиозащитного действия N-алкилзамещенных аминоэтилтиосерных кислот, явились толчком к интенсивному поиску радиопротекторов среди различных N-замещенных производных аминоэтилтиосульфатов и других аминотиольных соединений.

Полиметилен-*bis*-N,N'-аминоэтилтиосерные кислоты (XL) оказались малоактивными¹². Достаточно выраженное защитное действие показали некоторые соединения, содержащие высшие оксиалкильные и метоксиалкильные радикалы (XLI):



В работах ряда авторов^{7, 15, 16} приведены результаты изучения радиозащитных свойств солей Бунте с алициклическими заместителями в аминогруппе. Противорадиационная активность соединений, в которых алициклический заместитель присоединен непосредственно к атому азота, зависит от величины цикла и от объема заместителя. Так, циклогексильное производное (XLII)⁷ не активно, в то время как циклодецильный аналог (XLIII)¹⁵ обладает умеренным защитным действием; значительно более активны 1- и 2-адамантильные (XLIV) и (XLV) и 2-борнильное (XLVI) производные¹⁵.



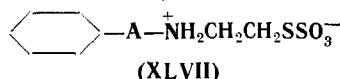
На примере соединений циклопентанового и циклогексанового ряда показано, что введение полиметиленовой цепочки между алициклическим заместителем и атомом азота приводит к появлению или повышению активности и уменьшению токсичности⁷. Оптимальная величина длины полиметиленовой цепи — пять звеньев. Активные вещества найдены среди соединений, содержащих четырех-, пяти-, шести- и семичленные циклы.

Интересно, что в ряду производных с нормальными алкильными заместителями максимум эффективности приходится на C₈-радикал, а у циклоалкилалкильных, в большинстве случаев, — на заместители с сум-

марным числом 9—10 углеродных атомов. Разветвление в углеводородной цепи, соединяющей алицикл с аминогруппой, при различном влиянии на уровень токсичности приводит к повышению эффективности радиопротекторного действия. Это видно из данных табл. 3 на примере циклогексилалкильных производных (XLVII)⁷.

ТАБЛИЦА 3

Радиопротекторные свойства циклогексилалкильных производных

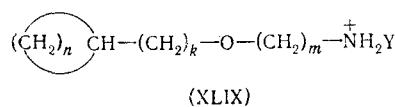
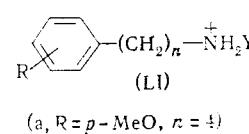
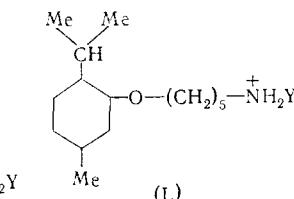
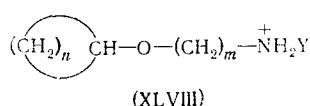


A	СД ₃₀ , ммол/кг	ЭД, ммол/кг	% защиты	I
CH ₂	1,36	0,43	20	0
(CH ₂) ₂	0,34	0,19	27	2,3
(CH ₂) ₃	0,58	0,39	86	2,8
(CH ₂) ₄	0,17	0,034	87	9,4
(CH ₂) ₅	0,03	0,015	7	0
(CH ₂) ₆	0,028	0,014	53	3,2
CHMeCH ₂	0,43	0,18	40	3,4
CHEtCH ₂ [*]	1,00	0,17	80	10,8
CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂	0,25	0,08	400	6,3
CH(Et)CH ₂ CH ₂ —	0,48	0,08	60	9,6
CH ₂ CH(Et)CH ₂	0,45	0,048	73	16,3

* Рацемат.

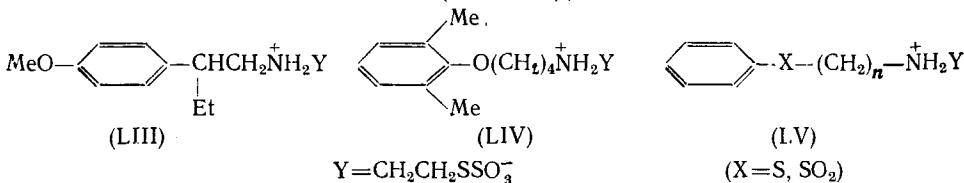
Заслуживает внимания сообщение Уестленд и др.¹⁶ о том, что L-форма циклогексил-2-бутиламиноэтилтиосерной кислоты (XLVIIa), обладая одинаковой токсичностью, как радиопротектор почти втрое эффективней рацемата. Протекторный индекс левовращающего изомера имеет очень высокое значение: $I_{\text{в/б}} = 30$.

Радиозащитное действие проявляют также аналоги упомянутых выше веществ, содержащие эфирный атом кислорода между алициклической и углеводородной цепочкой (XLVIII) или в самой цепочке (XLIX)^{7, 16}. Среди них выделяются активностью XLVIII ($n=7, m=4$)⁷ и 5-(*L*-ментил-3-окси)пентаметиленаминоэтилиосерная кислота (L)¹⁶, величины $I_{1/5}$ для которых соответственно равны 9,0 и 8,0.



Не менее подробно изучены N-арилалкил-(LI) и N-арилоксиалкил-(LII) производные аминоэтилтиосерной кислоты^{7, 17, 33}. Среди соединений типа (LI) наиболее активными оказались моно- и ди-(метоксифенильные производные с $n=4,5$. Из них наибольшее внимание привлекла N-*p*-метоксифенилтетраметиленэтилтиосерная кислота (LIIa). В дозе 30 мг/кг при СД₅₀=120 мг/кг это вещество защищало мышей на 87%

при полной гибели в контрольной группе, $I_{b/6}=7,5$. Интересно, что его изомер (LIII) с разветвлением в цепи таким же, как у наиболее активного циклогексанового аналога (XLVII a), оказался не активным¹⁷:

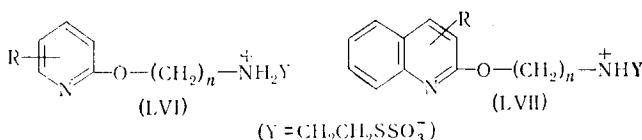


Введение эфирного атома кислорода между бензольным кольцом и полиметиленовой цепью существенно не сказывается на токсичности и радиозащитном действии соединений. Характер заместителя в бензольном кольце также практически не влияет на активность. Разветвление в цепи снимает защитное действие.

Наиболее эффективным радиопротектором из этого ряда соединений является 2,6-диметилфенокситетраметиленаминоэтилтиосерная кислота (LIV). При СД₅₀=250 мг/кг в дозе 100 мг/кг она защищает мышей на 100%, а в дозе 25 мг/кг — на 73%; для этого соединения $I_{b/6}=17,3$.

Не обнаружили заметного радиозащитного действия аналоги рассмотренных выше соединений, у которых вместо атома кислорода в цепи находится атом серы или сульфонная группа (LV)¹⁸.

Наряду с циклоалкил- и арил-оксиалкилпроизводными синтезированы и изучено радиозащитное действие их гетероциклических аналогов, содержащих пиридиновое (LVI) и хинолиновое (LVII) кольца⁸. В качестве заместителей (R) соединения типа (LVI) содержали в положениях 3, 5 и 6 галогены, нитро- и циангруппы; число метиленовых групп варьировалось от 2 до 7.



Хинолиновые производные содержали в ядре метильные, трифторметильные и метоксигруппы и атомы хлора; количество метиленовых звеньев составляло от 2 до 6. Среди соединений этого типа обнаружены высокоеффективные радиопротекторы с большой терапевтической широтой действия, данные о них приведены в табл. 4.

По аналогии с тиольными производными исследован ряд солей Бунте с аминоалкильной цепочкой у атома азота (LVIII), содержащих открытую²⁴ или замещенную арильным²⁰, оксамидным²² и другими²¹ радикалами конечную аминогруппу.

Однако ни одно из них не защищало мышей от облучения.

Изучен ряд производных β -аминоэтилтиосерной кислоты, содержащих у атома азота остаток пропионовой кислоты (LIX)²³; все они обнаружили слабое радиозащитное действие.

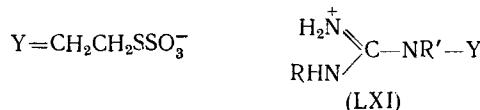
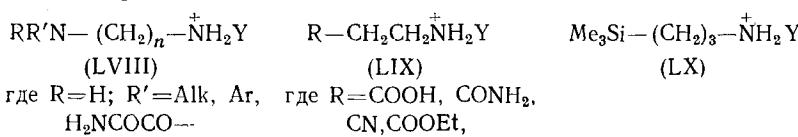


ТАБЛИЦА 4

Радиопротекторные свойства производных пиридина и хинолина

Соединения	R	n	Доза, мг/кг		% выживаемости	$I_{B/6}$
			СД ₅₀	ЭД		
LVI	5-Br	4	180	100	93	
LVI	5-Br	5	90	50	60	5,8
LVI	5-Cl	5	225	25	73	6,2
LVI	5-Cl	6	120	30	87	20,0
LVI	3,5-Br ₂	5	163	25	67	6,7
LVII	H	3	220	25	93	17,0
LVII	4-Me	3	180	25	80	13,4
LVII	4-Me	4	225	50	93	8,7
LVII	6-Me 0,4-Me	2	100	12	73	14,4
LVII	4,6-Me ₂	3	125	19	93	12,7

Неактивно также триметилсиллпропильное производное (LX) ¹⁹.

Клейман с сотр. ³⁵ обследовали ряд производных гуанидилэтилтиосерной кислоты типа (LXI) и нашли, что большинство этих соединений обладает выраженным радиопротекторным действием. Наиболее активным оказалось незамещенное по атомам азота производное (LXI, R=R'=H) защищавшее в дозе 100 мг/кг (СД₅₀=275 мг/кг) 80% мышей, $I_{B/6}=5,0$.

Ранее считалось, что производные аминоэтилтиосерной кислоты не оказывают радиозащитного действия на мышей при даче через рот.

Уэстленд с сотр. ^{7, 17} опровергли это мнение, обнаружив умеренную радиопротекторную активность при пероральном введении у некоторых упомянутых выше N-циклоалкил- и N-арил-алкилзамещенных, показавших наибольший защитный эффект при внутрибрюшинном применении. Токсичность этих соединений при даче через рот снижается в 10—100 раз, однако для достижения радиозащитного эффекта требуется применять значительно более высокие дозы.

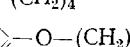
Наибольшее защитное действие среди указанных соединений показала N-p-метоксифенилбутиламиноэтилтиосерная кислота (La). Будучи введенной за 30 мин до облучения, она защищала до 87% мышей; сокращение времени до 15 мин приводило к резкому снижению выживаемости животных.

Из рассмотренных выше результатов экспериментального изучения ~300 производных аминоэтилтиосерной кислоты в качестве радиопротекторов при внутрибрюшинном введении можно сделать некоторые выводы о влиянии строения заместителей у атома азота на токсичность и радиозащитную активность. Введение по атому азота алкильных, циклоалкил-, арил- и гетероалкильных радикалов в ряде случаев при некотором увеличении токсичности приводило к заметному снижению радиозащитной дозы и тем самым к увеличению терапевтической широты. Наиболее оптимальной структурой в этом ряду, по-видимому, следует считать такую, в которой радикал у атома азота в аминоэтилтиосерной кислоте содержит 8—12 атомов углерода, один или два из которых могут быть заменены атомами азота или кислорода. При этом, если заместитель не чисто алифатический, то число метиленовых групп, связывающих циклический фрагмент с аминогруппой должно быть от 3 до 5.

В табл. 5 приведены сравнительные данные для наиболее эффективных радиопротекторов — N-замещенных аминоэтилтиосерной кислоты, которые наглядно демонстрируют преимущество этих соединений перед их родоначальником — самой β-аминоэтилтиосерной кислотой.

ТАБЛИЦА 3

Радиопротекторные свойства производных $R-\overset{+}{\text{NH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSO}_3^-$

R	Дозы				I _{в/б}	Ссылки на литературу		
	СД ₅₀		ЭД					
	ммоль/кг	по отношению к XXXVI	ммоль/кг	по отношению к XXXVI				
H (XXXVI)	2,9	1	2,2	1	2,2	30		
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	0,46	0,16	0,056	0,025	15,0	31		
цикло-C ₆ H ₁₁ -CH (Et) * - (CH ₂) ₂	1,00	0,36	0,060	0,027	30,0	16		
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄	0,77	0,25	0,093	0,042	7,5	17		
Cl-  O-(CH ₂) ₅	0,64	0,22	0,053	0,024	20,0	8		
 O-(CH ₂) ₃	0,65	0,22	0,047	0,021	17,0	8		

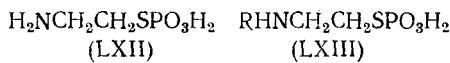
* *L* (–)-изомер.

По-видимому, эффективность N-замещенных аминоэтилтиосерной кислоты как радиопротекторов определяется не столько длиной радикала, которая может влиять на поверхностно-активные свойства соединений, сколько «весом» радикала (порядка 100—200 ед.), его конфигурацией и другими факторами.

Надо полагать, что увеличение терапевтической широты у этих веществ происходит не за счет «разбавления активного фрагмента» путем увеличения молекулярного веса. Как видно из табл. 5 введение радикала приводит одновременно и к увеличению токсичности в 3—6 раз, но в еще большей степени — к снижению эффективной радиозащитной дозы в 20—40 раз.

3. Производные аминоэтилтиофосфорной кислоты

Первый член этого ряда, — N-аминоэтилтиофосфорная кислота (LXII), натриевая соль которой впоследствии получила название цистофос, впервые как эффективный радиопротектор был описан в 1961 г.³⁶



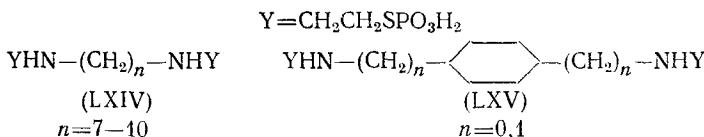
Было показано, что цистафос и его простейшие производные^{36, 37} при высокой активности обладают достаточно низкой токсичностью. Так, сам цистафос при СД₅₀=930 мг/кг в дозе 400 мг/кг защищает 95% мышей при абсолютно летальной дозе облучения³⁶, т. е. его $I_{b/6}=4,5$. Для 60-х годов это были высокие показатели, и поэтому можно было ожидать, что именно к этому ряду соединений будет приковано особое внимание исследователей. Однако по литературным данным, за последние 5—6 лет число производных аминоэтилтиоfosфорных кислот, изученных в качестве потенциальных радиопротекторов, уступает тиосерным кислотам и даже тиолам.

Дальнейшие поиски более эффективных, чем цистафос, радиопротекторов в этом ряду велись в направлении усложнения молекулы путем введения по атому азота различных углеводородных и других радикалов.

Большинство синтезированных соединений было выделено и использовалось в виде натриевых и других солей (в тексте формулы будут приведены для кислот).

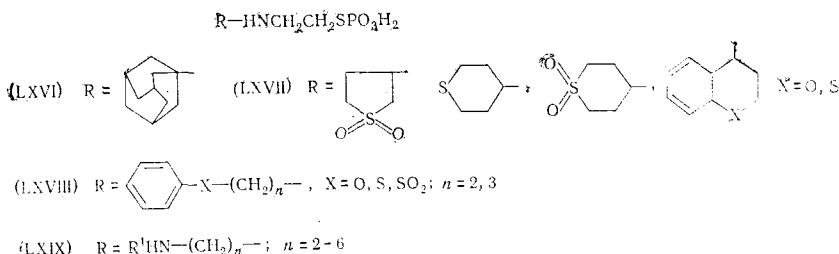
Описано более 40 соединений типа (LXIII) с различными заместителями: алкильными, карбоксиалкильными, карбамоилалкильными и др.³⁸, однако данные об их радиозащитной активности не приведены.

Невысокая активность найдена для полиметилен-*бис*-аминоэтилтиофосфорных кислот (LXIV) и их *цик*- и *транс*-циклогексановых аналогов (LXV) ¹².



Замена атома водорода в аминогруппе на борнильный и норборнильный остатки приводит к снижению защитного эффекта по сравнению с цистафосом ¹⁵. 1-Адаматильное производное (LXVI), хотя и оказалось более токсичным, но защищало при более низкой дозе. При СД₅₀ = 560 мг/кг в дозе 80 мг/кг это вещество показало защитное действие ~80% ($I_{50/6}$ = 12,5) ¹⁵.

Слабое радиозащитное действие либо его отсутствие показали соединения с гетероциклическим заместителем у атома азота (LXVII) ¹⁵ и N-фенилокси-, N-фенилмеркапто- и N-фенилсульфополиметиленаминоэтилтиофосфорные кислоты (LXVIII) ¹³.



Основное внимание было направлено на поиски радиопротекторов среди N-аминоалкилпроизводных аминоэтилтиофосфорной кислоты (LXIX) ^{20, 21, 34}.

Введение аминоалкильной цепочки с числом звеньев от 2 до 6, содержащей на конце свободную аминогруппу ($\text{R}'=\text{H}$), приводит к существенному увеличению радиозащитной эффективности по сравнению с цистафосом ³⁴. За исключением первого члена ряда (LXIX, $\text{R}'=\text{H}$, $n=2$) все N-аминоалкильные производные обладают более высокой токсичностью, чем цистафос, но защищают животных в значительно меньших дозах. Как следует из данных табл. 6, протекторный индекс большинства из них примерно в полтора раза выше, чем у цистафоса.

Для некоторых соединений типа (LXIX) радиозащитная активность сохраняется при замещении атома водорода конечной аминогруппы метильным или этильным радикалом ($\text{R}'=\text{Me}$, Et) введение октильного ($\text{R}'=\text{C}_8\text{H}_{17}$) или циклогексильного ($\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_{11}$) заместителей лишает соединения активности ²⁰.

Дальнейшему более глубокому и детальному изучению в качестве потенциального радиопротектора была подвергнута N-аминопропиламиноэтилтиофосфорная кислота (LXIX, $\text{R}'=\text{H}$, $n=3$), вещество известное под шифром WR-2721 или названием «гаммафос» ³⁹⁻⁴². Эти исследова-

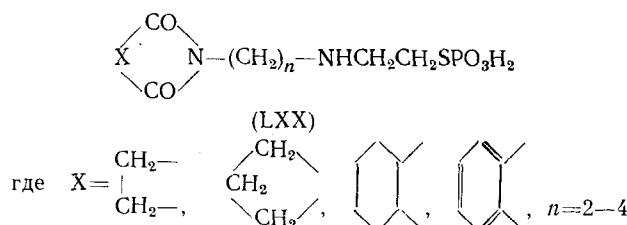
ТАБЛИЦА 6

Радиопротекторные свойства производных XIX

LXIX R'	n	Дозы, мг/кг		% защиты	$I_{B/B}$
		СД ₅₀	ЭД		
Цистафос		930	400	95	4,5
H	2	1300	400	100	6,5
H	3	700	300	86	4,3
H	4	800	200	80	7,2
H	5	550	150	100	7,3
H	6	550	150	93	7,1
Me	3	800	200	87	
			100	46	11,7

ния позволили более рельефно выявить преимущество данного радиопротектора по сравнению с цистафосом.

С целью поиска более эффективных веществ были изучены различные N-ациламиноалкильные производные аминоэтилтиофосфорной кислоты (LXX) с остатками янтарной, глутаровой, 1,2-циклогександикарбоновой и фталевой кислот^{21, 43, 44}. Большинство из этих соединений показало слабое или умеренное противолучевое действие. Наиболее активно среди них производное циклогександикарбоновой кислоты, которое обладает защитой даже при даче через рот⁴⁴.

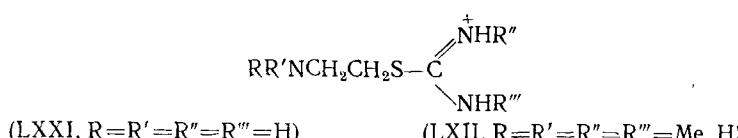


Подытоживая сказанное, можно заключить, что среди более ста описанных в литературе за последние 6 лет N-замещенных аминоэтилтиофосфорной кислоты наиболее эффективными радиопротекторами оказались: 1-адамантильное (LXVI) и метиламинотриметиленовое (LXIX, $R' = Me, n = 3$) производные, для которых протекторный индекс достигает ≈ 12 .

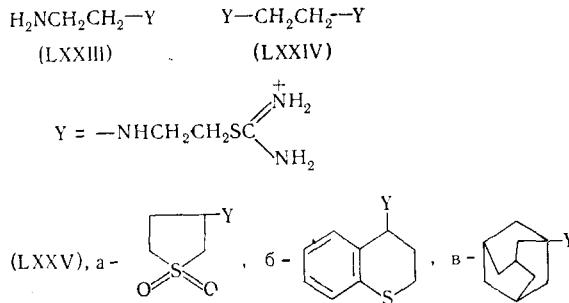
4. Производные аминоэтилизотиурония (АЭТ)

Значительно менее интенсивными были поиски радиопротекторов в ряду производных аминоэтилизотиурония (АЭТ) (LXXI), который, обладая высоким защитным действием, сам является весьма токсичным веществом ($I=1.5-2.0$).

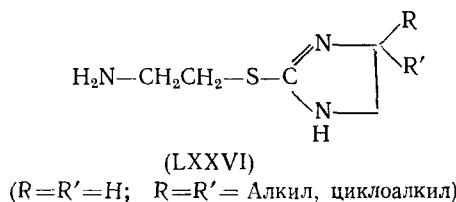
Японские авторы^{45, 46} систематически исследовали все возможные N-метильные производные АЭТ (LXXII), однако данные о биологической активности в работе отсутствуют:



Найдено⁴⁷, что аминоэтильные производные (LXXIII) и (LXXIV) по своей радиозащитной активности уступают исходному АЭТ.



Эллиотт с сотр.⁴⁵ обнаружили, что производные АЭТ, имеющие у атома азота в цепи такие гетероциклические остатки, как тиофандиоксидный (LXXV а), и тиохроманий (LXXV б), не обладают радиозащитной активностью, в то время как 1-адамантильный аналог (LXXV в) проявляет некоторое действие.



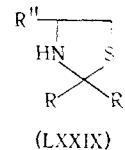
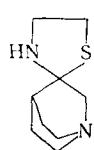
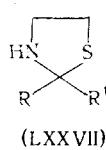
Синтезированы производные АЭТ с аминокислотными и дипептидными остатками в изотиурониевой группе⁴⁸, однако оказалось, что эти вещества также, как и циклический аналог (LXXVI)^{47, 49}, уступают по радиозащитной активности самому аминоэтилизотиуронию.

5. Тиазолидины

В последние годы усилился интерес исследователей к циклическим аналогам β -меркаптоэтиламина, тиазолидинам. Продолжались поиски радиопротекторов в традиционном направлении — среди 2-замещенных тиазолидина (LXXVII), которые принято считать пролонгированной, менее токсичной формой МЭА из-за их способности постепенно расщепляться в организме с освобождением МЭА.

Из числа изученных соединений этого типа некоторые, а именно, незамещенный тиазолидин (LXXVII а), 2-алкил- и 2-арил-⁵⁰, а также 2,2-диметил (LXXVII б), 2-трихлорметил (LXXVII в)-производные⁵¹ и 2,2-спирохинуклидилтиазолидин (LXXVIII)⁵² показали умеренную радиозащитную активность.

Яковлев, Ярцев и др.⁵³ показали, что 2-сахаридные производные тиазолидина защищают дрожжевые клетки и кишечную палочку от действия ионизирующей радиации. Тиазолидин-2-карбоновая, -2,4-дикарбоновая кислоты и их эфиры (LXXIX а, б), полученные конденсацией глиоксиловой кислоты и ее эфиров соответственно с МЭА и цистеином^{54, 55}, а также соединения с остатками уксусного эфира во втором положении (LXXVII г, д)⁵⁶, показали невысокую радиозащитную активность.



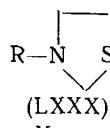
$\alpha - R = R' = H$;
 $\beta - R = R' = Me$;
 $\nu - R = H, R' = CCl_3$;
 $\tau - R = Me, Pr, Ph$;
 $R' = COOEt$;
 $\delta - R = Me, Pr, Ph$;
 $R' = CH(CH_2Ph)COOEt$

$\alpha - R = R'' = H$,
 $R' = COOR'''$
 $(R''' = H, C_1 - C_{18})$;
 $\beta - R = H, R' = COOR'''$
 $(R''' = H, C_1 - C_{18})$,
 $R'' = COOR'''$
 $(R''' = H, Me)$;
 $\nu - R = Me, R' = Et$,
 $R'' = COOH$

Среди 2,2-диалкилпроизводных тиазолидин-4-карбоновой кислоты лишь в случае одного соединения (LXXIX в) обнаружен радиозащитный эффект⁵⁷. Неактивной оказалась 5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота⁵¹, — циклический аналог пеницилламина.

Наиболее важные и интересные результаты получены при изучении радиозащитных свойств N-замещенных тиазолидинов (LXXX).

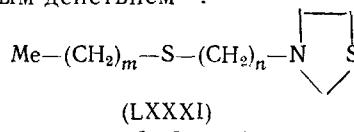
Уэстленд с сотр.¹⁶ исследовали противовульгарное действие пятнадцати 3-циклоалкилалкил- и 3-арилоксикалкилтиазолидинов. Некоторые из них показали умеренную активность, например, 3-циклогексилгексаметилен- (LXXXa) и 3-о-толилоксипентаметилентиазолидин (LXXXb), протекторные индексы которых соответственно равны 6,0 и 8,0.



$a - R = \text{Ph} - (CH_2)_6 -$, $\beta - R = \text{Ph} - O(CH_2)_5 -$, $\nu - R = MeO - \text{Ph} - (CH_2)_4 -$

Также, как и в ряду аминотиольных производных, содержащих у атома азота *p*-метоксифенилалкильный заместитель¹⁷, лишь 3-*p*-метоксифенилтетраметилентиазолидин (LXXX в) показал достаточно высокую защиту, его $I_{1/2} = 7$. Соединения с разветвленной полиметиленовой цепочкой или с метильной группой во втором положении тиазолидинового кольца оказались лишенными активности. Тиазолидиновое производное (LXXX в) слабо защищало при даче через рот.

Среди более 25 изученных 3-алкилмеркатоалкилтиазолидинов (LXXXI) большинство не защищало или слабо защищало облученных мышей при в/б введении и лишь два соединения (LXXXI а и б) обладали умеренным защитным действием⁵⁸:



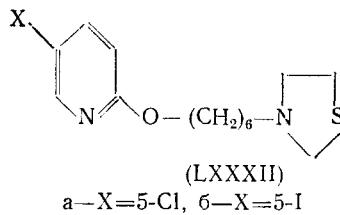
$m = 0 - 8, n = 2 - 7$

$a - m = 5, n = 6$; $\beta - m = 3, n = 7$; $\nu - m = 4, n = 5$; $\tau - m = 5, n = 5$

Аналогичные результаты получены при п/о введении этих веществ, однако LXXXI а при этом защищало слабо, зато LXXXI б, а также мало-

активные при в/б применении **LXXXI** в и г оказались эффективны при даче через рот. Так, соединение (LXXXI в) при СД₅₀=650 мг/кг, будучи введенным п/о в дозе 125 мг/кг, защищало 92% мышей, его $I_{п/о}=10$.

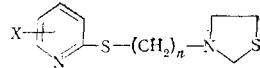
В отличие от пиридин-2- и хинолил-2-окси-полиметиленаминоэтилтиосерных кислот, среди которых обнаружены высокоеффективные радиопротекторы при внутрибрюшинном введении, их тиазолидиновые аналоги (таких изучено свыше 50) практически не обладали активностью при этом методе введения⁸. Однако два из них, а именно 3-(5-хлор- и 5-iod-пиридин-2-окси)гексаметилентиазолидины (LXXXII а и б), оказались достаточно эффективными радиопротекторами при p/o применении, их протекторные индексы составляют соответственно $\sim 7,0$ и 6,0.



Среди 3-(галоидпиридин-2-меркапто)полиметилентиазолидинов (LXXXIII)⁵⁶ с числом метиленовых групп от 3 до 10 также обнаружены соединения, эффективно защищающие при п/о введении; наиболее активные из них не обладали радиозащитным действием при внутрибрюшинном применении (см. табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Радиопротекторные свойства производных



X	n	в/б введение				п/о введение			
		Доза	мг/кг	% выжив.	$I_{\text{в/б}}$	Доза,	мг/кг	% выжив.	$I_{\text{п/о}}$
		СД ₅₀	ЭД			СД ₅₀	ЭД		
5-Br	5	275	100	93	5,3	800	200	73	6,9
5-Cl	7	56	30	20	0	650	75	60	14,0
5-Cl	8	125	70	8	0	500	125	80	7,2
3,5-Cl ₂	7	275	125	60	3,5	1000	800	0	0

Таким образом, среди более чем 140 изученных производных тиазолидина и, прежде всего, замещенных по атому азота, обнаружены достаточно эффективные радиопротекторы, которые преимущественно проявляют активность при пероральном введении. Эти данные могут служить некоторым подтверждением предположению о том, что тиазолидиновые соединения могут являться пролонгированными формами соответствующих производных меркаптоэтиламина. Однако на основании имеющихся данных пока трудно делать выводы о закономерностях влияния заместителей в тиазолидиновом кольце на радиозащитное действие этих соединений и различия в активности при в/б и п/о применении.

6. Производные β -меркаптоэтиламина, модифицированные по углеводородной цепи

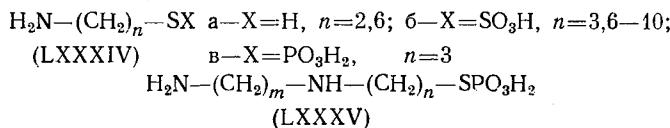
Помимо введения различных заместителей по амино- и меркапто-группам в молекулу β -меркаптоэтиламина, структуру этого «родоначальника» радиопротекторов можно варьировать путем модификации углеводородной цепочки.

Ранее^{3, 59} было изучено влияние удлинения и разветвления этой цепочки на радиозащитную активность. В последние годы эти исследования были продолжены и развиты новые, направленные на более коренные изменения этой части молекулы.

Подтверждено снижение до полного исчезновения радиозащитного эффекта при переходе от двухзвенной (этиленовой) цепочки в β -меркаптоэтиламине к трех-, четырех-, пяти- и шестизвездной (LXXXIV a)⁶⁰.

Аналогичная закономерность обнаружена и в ряду аминоалкилтиосерных кислот (LXXXIV б)^{15, 30}. Резкое снижение радиозащитной активности наблюдается и в случае триметиленового аналога цистафоса (LXXXIV в)³⁴.

Несколько иная закономерность обнаружена в ряду N-аминоалкил-аминоалкилтиофосфорных кислот (LXXXV)³⁴.



В зависимости от длины полиметиленовой цепи в заместителе (*m*) при увеличении расстояния между атомами серы и азота от двух метиленовых групп до трех радиозащитная эффективность соединений может либо возрастать, либо снижаться, как это видно из данных, приведенных в табл. 8.

ТАБЛИЦА. 8

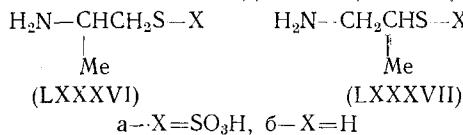
Радиопротекторные свойства производных (LXXXV)

LXXXV, <i>m</i>			<i>n</i> = 2				<i>n</i> = 3		
	Доза, мг/кг		% выжив- емости	<i>I_B</i> /б	Доза, мг/кг		% вы- живаем- ости	<i>I_B</i> /б	
	СД ₅₀	ЭД			СД ₅₀	ЭД			
2	1300	400	100	6,5	1300	500	100	5,2	
3	700	300	86	4,3	560	75	80	13,5	
4	800	200	80	7,2	225	100	13	0	

Соединение (LXXXV, $n=m=3$) — одно из наиболее эффективных радиопротекторов в ряду производных аминоалкилтиофосфорных кислот.

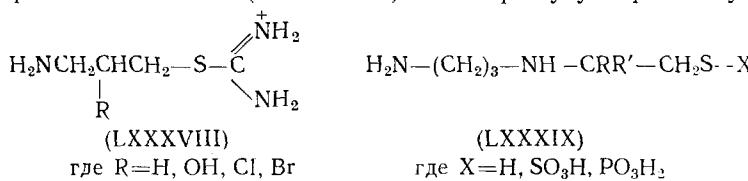
Гандацек и Шварц⁶¹ пытались обнаружить связь между радиозащитной активностью аминотиольных соединений и возможностью образования внутримолекулярной водородной связи между атомами азота и серы. Они показали, что только для первого члена ряда — МЭА, имеющего в кристаллическом состоянии *гош*-конформацию, может образоваться такая связь. Однако по их мнению, мало вероятно, что этот факт имеет существенное значение в реализации защитного эффекта, так как в физиологических условиях — в растворах — конформация наверняка будет меняться.

В последние годы продолжались исследования влияния разветвления в этиленовой цепочке соединений со структурой МЭА на токсичность и радиозащитную активность. Обнаружено³⁰, что при введении метильной группы к атому углерода аминоэтилтиосерной кислоты (LXXXVI а), ближайшему к атому азота, сохраняется как активность, так и токсичность, тогда как изомерное соединение (LXXXVII а) с метильной группой у углеродного атома, ближайшего к атому серы, значительно менее токсично, но при этом совсем не обладает защитным действием.



Интересно, что в случае двух аналогичных аминотиолов (LXXXVI б) и (LXXXVII б) наблюдается обратная закономерность³⁰.

Менее активными, чем АЭТ, оказались его trimетиленовый аналог и некоторые замещенные (LXXXVIII) по второму углеродному атому⁶².

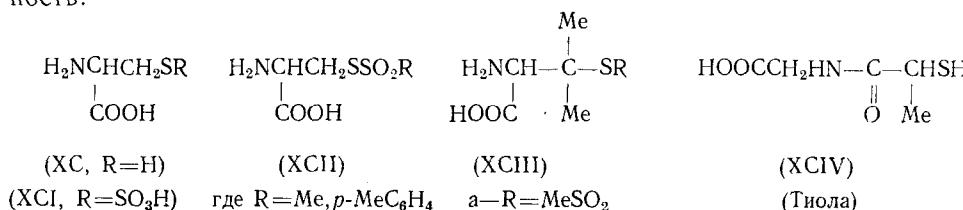


Влияние метилирования атома углерода, ближайшего к азоту в соединениях типа (LXXXIX) на их радиозащитную активность и токсичность подробно изучалось³⁴, однако обнаружить какую-либо общую закономерность не удалось. Введение одного метильного радикала в соединения серии (LXXXIX) при $\text{X}=\text{H}$ и SO_3H практически не сказывается на степени токсичности и активности, тогда как при $\text{X}=\text{PO}_3\text{H}_2$ повышается токсичность и снижается активность. Замена второго атома водорода на метильную группу приводит в случае $\text{X}=\text{H}$ к резкому повышению токсичности и потере активности, в случае же $\text{X}=\text{SO}_3\text{H}$ и PO_3H_2 токсичность наоборот понижается, однако соль Бунте остается неактивной, в то время как тиофосфорная кислота становится даже более эффективной, чем первый член ряда ($\text{R}=\text{R}'=\text{H}$).

Продолжались поиски радиопротекторов и среди производных цистеина, на примере которого впервые была осуществлена защита животных от ионизирующего излучения³.

Японскими авторами⁶³ подробно изучено противолучевое действие этилового эфира цистеина (ХС) как при в/б, так и при п/о введении. Обнаружено, что это малотоксичное соединение по радиозащитному действию близко к цистеину, однако при абсолютно смертельной дозе облучения оно мышей не защищает.

Соль Бунте на основе цистеина (ХСІ) оказалась менее активной, чем сам цистеин³⁰. Среди более сложных производных цистеина (ХСІІ) и (ХСІІІ)⁶⁴ лишь (ХСІІІ а) показало умеренную радиозащитную активность:

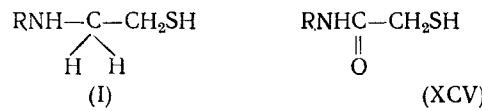


Интересные результаты получены в последние годы при еще более глубоких изменениях в углеводородной цепи аминотиолов.

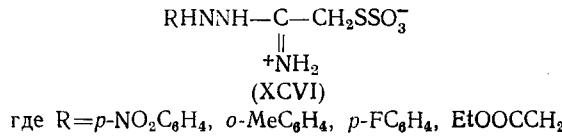
Сугахара с сотр.^{66, 67} обнаружили, что α -меркаптопропионилглицин (ХCIV), названный ими тиолой, являясь малотоксичным веществом (в/б СД₅₀=2000 мг/кг), в опытах на мышах обладает противолучевым действием в малых дозах (20—40 мг/кг). Однако найдено, что он защищает животных лишь при дозах облучения, приводящих к гибели не более 70% в контрольной партии.

Тиола, по данным авторов⁶⁷, как при парентеральном, так и при пероральном применении оказывает лечебное действие на людей, подвергнутых рентгенорадиотерапии, при этом наблюдается уменьшение хромосомных поломок в лейкоцитах после дачи препарата.

В шведском патенте⁶⁸ помимо тиолы, описано получение некоторых других производных этого типа. Эти работы являются продолжением ранее начатых исследований радиозащитного действия амидов меркаптоуксусной кислоты (ХCV)^{69, 70}, которые можно рассматривать как прошедшие из β -меркаптоэтиламинов (I), в которых CH₂-группа, ближайшая к азоту, заменена карбонилом:

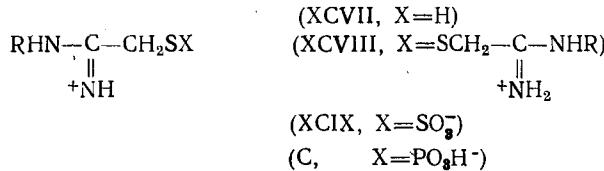


В 1969 г. Фридингер и Робертсон⁷¹ опубликовали результаты изучения протекторного действия четырех замещенных ацетамидразониосульфатов (ХCVI). Они слабо защищали мышей от облучения:



Нетрудно заметить, что эти соединения могут быть отнесены к тому же типу модификации этиленовой цепи,— вместо двух атомов водорода у них не карбонильная, а изостеричная ей иминогруппа.

По-видимому, эта работа послужила отправным пунктом для американских исследователей во главе с Уэстлендом⁷². Ими изучена радиозащитная активность 84 производных меркаптоацетамидина (ХCVII) и его S-функциональных замещенных: дисульфидов (ХCVIII), тиосерных (ХCIX) и тиофосфорных (С) кислот с различными заместителями у атома азота.



Простейшие соединения этого типа — ацетамидинотиолы (ХCVII), намного превосходящие по токсичности соответствующие меркаптоэтиламины, оказались достаточно эффективными как при в/б, так и при п/о

введении. Наибольшую активность из них показали соединение со свободной аминогруппой (ХСVII а, X=H), а также 1-адамантилметильное (ХСVII б) и 1-(3,5-диметиладамантил)метильное (ХСVII в) производные. Интересно, что они оказались более эффективными при пероральном введении (см. табл. 9). Для соединений с адамантильным радикалом удаленность этого объемистого заместителя от амидинного атома азота мало сказывается на активности.

В среднем этим соединениям несколько уступают по эффективности при в/б введении окисленные формы меркаптоацетамидинов — соответствующие дисульфиды (ХСVIII), которые, однако, превосходят их, будучи введенными через рот. Данные о наиболее эффективных соединениях этого ряда: N-незамещенном дисульфиде (ХСVIII а), 1-адамантилметильном (ХСVIII б), 1-(3,5-диметиладамантил)метильном (ХСVIII в) и циклогептилметильном (ХСVIII г) производных приведены в табл. 9. Заслуживает внимания тот факт, что при внутрибрюшинном введении адамантильные производные неактивны. Соединение (ХСVIII б) — наиболее эффективный из всех известных пероральных радиопротекторов, изученных на мышах; величина терапевтического индекса его составляет ~ 13 , а протекторного ~ 20 .

Наибольшую группу среди изученных соединений (56) составили соли Бунте (ХСIX) с циклоалкил-, арил-, гетероалкильными и окси-алкильными заместителями у атома азота. Большинство из них оказалось значительно более токсичными, чем соответствующие производные аминоэтилтиосерной кислоты, и обладали средним и низким защитным действием. Лишь три соединения: 3,4-диметоксифенилэтил- (ХСIVд), 3-индолилэтил- (ХСIX е) и *цис*-2-мirtанил- (ХСIX ж) ацетамидинотиосульфаты — показали высокую эффективность как радиопротекторы при в/б введении (табл. 9).

Интересно, что ближайший гомолог (ХСIX е) с тремя метиленовыми группами между индольным кольцом и атомом азота совершенно неактивен.

Подавляющее большинство изученных солей Бунте не защищало мышей от облучения при даче через рот и лишь одно соединение — N-2-борнильное производное (ХСIX и) показало достаточно высокое защитное действие при этом способе введения.

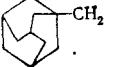
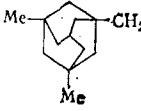
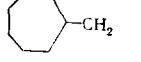
В цитированной работе⁷² приведены результаты исследования лишь четырех ацетамидиновых производных тиофосфорной кислоты (С). Три из них: незамещенное (Са), циклогептилметильное (Сг) и циклооктилметильное производные — обладают невысокой радиозащитной активностью как при в/б, так и при п/о введении. Уникальной по своему действию оказалась 1-(3,5-диметиладамантил)метилацетамидинтиофосфорная кислота (Св), которая в условиях эксперимента значительно превосходит по эффективности все известные радиопротекторы при внутрибрюшинном введении (см. табл. 9). Терапевтический индекс ее выше 30, а протекторный — $I_{в/б} \approx 50$. При пероральном применении ее защитный эффект не так высок.

Сопоставление радиозащитного действия наиболее эффективных радиопротекторов ацетамидиновой структуры позволяет сделать вывод об увеличении активности при введении по атому азота объемистого адамантильного радикала, связанного одной метиленовой группой. Однако общие закономерности влияния заместителей в амидинной группе и различных функциональных производных по атому серы на радиозащитную эффективность соединений этого ряда выявить не удается. Из рассмотрения приведенных данных следует, что среди соединений меркапто-ацетамидиновой структуры найдены радиопротекторы наиболее эффективные в эксперименте на мышах как при в/б, так и при п/о введении.

ТАБЛИЦА 9

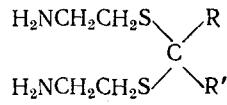
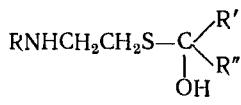
Радиопротекторные свойства производных

$$\text{RHN}-\text{C}(\text{H}_2\text{N}^+)=\text{CH}_2\text{SX}$$

R	X	Соединения (шифр)	Внутрибрюшно				Перорально			
			Доза, мг/кг		% выжив.	$I_{\text{В/6}}$	Доза, мг/кг		% выжив.	$I_{\text{п/о}}$
			СД ₅₀	ЭД			СД ₅₀	ЭД		
H	H дисульфид SO_3^- PO_3H^-	XCVII а	52	12	73	7,5	150	20	67	12,5
		XCVIII а	60	12,5	100	9,6	125	25	67	8,9
		XCIX а	87	50	100	3,5	300	100	73	5,2
		С а	100	37,5	93	6,0	135	37,5	73	6,2
	H дисульфид SO_3^-	XCVII б	22	6	67	6,0	65	15	93	8,6
		XCVIII б	100	50	7	0	325	25	53	20,0
		XCIX б	25	10	93	4,8	300	200	0	0
	H дисульфид SO_3^- PO_3H^-	XCVII в	10	5	64	3,3	175	25	80	12,5
		XCVIII в	5	3	40	0	250	25	53	15,3
		XCIX в	44	15	27	600	600	7	0	
		С в	125	8	93	0	425	100	100	15
	дисульфид PO_3H	XCVIII г	22	5	70	7,5	488	25	73	13,0
		С г	38	20	70	2,9	40	20	60	3,2
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	SO_3^-	XCIX д	250	50	60	8,0	900	600	0	0
3-Индолилэтил	SO_3^-	XCIX е	180	14	67	21,5	600	500	0	0
Цис-2-мirtанил	SO_3^-	XCIX ж	63	8	67	13,0	380	200	20	0
2-Борнил	SO_3^-	XCIX и	30	15	93	3,9	225	50	87	8,4

Наряду с рассмотренными выше производными β -меркаптоэтиламина следует упомянуть еще несколько групп соединений, изученных в качестве радиопротекторов, которые по своему строению существенно отличаются от рассмотренных.

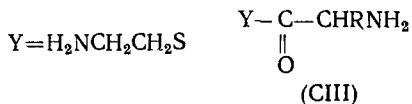
Это прежде всего продукты взаимодействия меркаптоэтиламина и его производных с карбонильными соединениями. Филд и сотр.⁷³ изучили ряд полумеркапталей (CI) и нашли, что один из них (CIa) проявляет сильное защитное действие, но в дозах, близких к токсичным:



где $\text{R}=\text{H}, \text{Ac}; \text{R}'=\text{H}, \text{CF}_3; \text{R}''=\text{CCl}_3, \text{CBr}_3, \text{CF}_3$
 $\text{a}-\text{R}=\text{R}'=\text{H}, \text{R}''=\text{CCl}_3; \text{б}-\text{R}=\text{R}'=\text{H},$
 $\text{R}''=\text{COOR}'' (\text{R}''=\text{C}_1-\text{C}_{18});$
 $\text{в}-\text{R}=\text{R}'=\text{H}, \text{R}''=\text{COOMe}$

Среди большого числа продуктов конденсации меркаптоэтиламина с эфирами глиоксиловой кислоты (CI б) французские авторы^{54, 55} обнаружили весьма эффективный радиопротектор — хлоргидрат метилового эфира $\text{S}-(\beta\text{-аминоэтилмеркапто})$ гликолевой кислоты (CI в). По своему профилактическому защитному эффекту в дозе 450 мг/кг ($1/2 \text{ СД}_{50}$) в/б он превосходит МЭА и АЭТ, будучи значительно менее токсичным, чем эти протекторы. Среди полных меркапталей (CI) ⁵¹ одно соединение ($\text{R}=\text{R}'=\text{COOEt}$) показало невысокую противолучевую активность ($I_{\text{в/б}} \sim 3$).

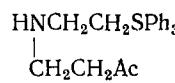
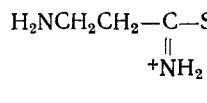
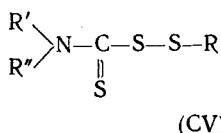
Рачинский, Жеребченко и др.⁷⁴ осуществили синтез и изучили радиозащитное действие ряда производных МЭА, ацилированных по меркаптогруппе аминокислотами — глицином, аланином, лейцином и др. (CIII), которые оказались менее токсичными, чем МЭА, но обнаружили такой же защитный эффект в значительно больших дозах.



где $\text{R}=\text{H}, \text{Me}, i\text{-Pr}$ где $\text{R}=\text{Me}, \text{PhCH}_2, -(\text{CH}_2)_{3-5}-\text{COOH}$

Малоэффективными оказались дитиокарбонаты типа (CIV)⁷⁵. Отсутствие активности обнаружено у тритиокарбонатов структуры (CV)⁷⁶.

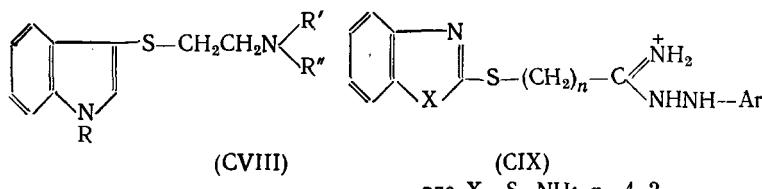
Невысокое защитное действие показали тиоиминоэфир (CVI)⁷⁷ и S-тритильное производное (CVII)²³, для которого предполагалось пролонгированное радиозащитное действие.



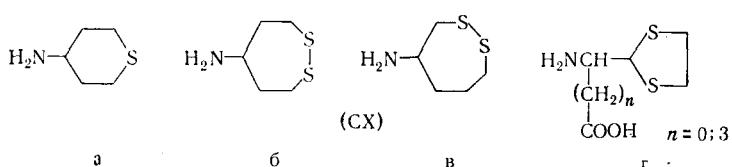
где $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHAc};$
 $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}, \text{Me}$

Синтезировано несколько S-3-индолильных производных МЭА типа (CVIII)⁷⁸, где $\text{R}=\text{R}'=\text{R}''$ — атомы водорода или метильные группы; результаты изучения радиозащитной активности в работе не приведены.

Интересные исследования проведены Пантелеймом с сотр.^{79, 80} при поиске радиопротекторов среди 2-бензазолмеркаптоациламидразонов (CIX). Наиболее активным среди них оказалось бензимидазольное производное (CIX, X=NH, n=2, Арил=p-MeC₆H₄): в дозе 120 мг/кг оно защищало 56% мышей.



Изучено несколько циклических аналогов аминотиолов с одним или двумя атомами серы в кольце (СХ а, б, в, г)^{18, 81, 82}; все они оказались неактивными.



Таким образом, среди почти 150 изученных соединений аминотиольной структуры с модифицированной углеводородной цепью найдены наиболее эффективные радиопротекторы при в/б и п/о применении в условиях эксперимента.

Как следует из рассмотренного выше материала, за последние годы изучено свыше 900 соединений аминотиольной структуры и среди них обнаружен ряд высокoeffективных в условиях эксперимента радиопротекторов. Характерной особенностью химической структуры большинства из них является наличие у атома азота циклоалкильного, адамантильного, арильного и пиридильного заместителей, связанных через акильную, либо окси(-меркапто)-алкильную цепочку.

В литературе не приводятся какие-либо данные или предположения о роли этих структурных факторов в проявлении радиозащитного эффекта. Можно полагать, что наличие достаточно тяжелого объемистого заместителя, содержащего, как правило, 9—13 атомов углерода, способствует усилению межмолекулярных взаимодействий, пространственных влияний и изменению условий фиксации подобных соединений в клетках и тканях живого организма, что несомненно влияет на характер проницаемости, транспорта и распределения этих веществ. Все это, по-видимому, приводит в совокупности к увеличению биологической активности подобного типа соединений, при этом, как правило, снижение эффективной радиозащитной дозы оказывается более существенным, чем токсичной (например, СД₅₀), в результате чего интервал между ними, т. е. терапевтическая широта этих веществ, увеличивается.

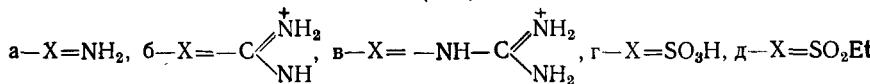
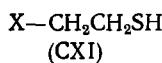
Что же касается тиольной функции в радиопротекторах этого типа, то оптимальной следует считать тиофосфорную группу и дисульфидную при внутрибрюшинном введении, дисульфидную и тиазолидиновую — при пероральном применении.

Весьма перспективным направлением поиска оказалась глубокая модификация углеводородной цепи, именно среди соединений этого типа найдены наиболее эффективные радиопротекторы: 1-(3,5-диметиладаман-

тил)-метилацетамидинотиофосфорная кислота (Св) при в/б введении и 1-адамантиметилацетамидинодисульфид (ХСVIIIб) — при п/о.

Все накопленные за последние годы данные заставляют изменить бытующие представления³ о том, что обязательным условием проявления высокой радиозащитной активности соединений аминотиольной структуры является наличие свободной аминогруппы.

Недавно Костюковский, Владимиров, Славачевская и Стрельников⁸³ показали, что без существенного снижения радиозащитной активности аминогруппа в β -меркаптоэтиламине (СХI а) может быть заменена некоторыми другими электроноакцепторными группами, например: амининой (СХI б), гуанидиной (СХI в), сульфокислотной (СХI г), сульфонной (СХI д).



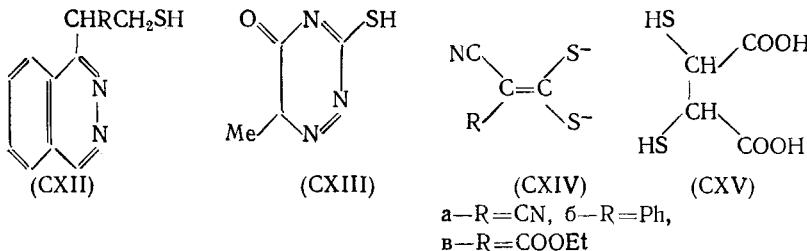
Эти авторы пришли к выводу, что радиозащитная активность соединений типа (СХI) обусловливается реакционной способностью SH-группы, которую количественно можно охарактеризовать величиной константы диссоциации (K_a^{SH}), и что эффективные соединения этой структуры должны иметь $\text{p}K_a^{\text{SH}}$ в интервале 7,7—8,7 (для МЭА $\text{p}K_a^{\text{SH}}=8,2$).

Материал следующего раздела может служить подтверждением того, что для проявления высокого радиозащитного эффекта не только у веществ типа МЭА, но и вообще у серусодержащих соединений не обязательно наличие в молекуле аминогруппы или другой азотсодержащей функции.

III. ДРУГИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

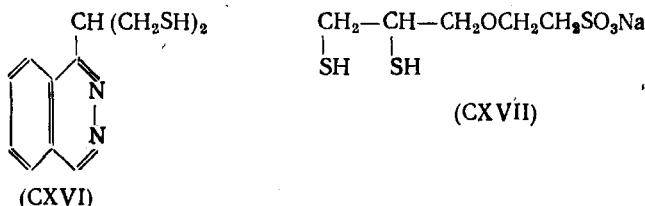
В последние годы радиопротекторы были найдены среди серусодержащих соединений неаминотиольной структуры: тиолов, тиосульфатов, сульфидов, ди- и трисульфидов, производных дитиокарбоновой кислоты, сульфоксидов, сульфонов и др.

Обнаружено, что невысокой радиозащитной активностью обладают меркаптоалкильные производные фталазина (СХII)⁸⁴. Умеренную защитную активность обнаружил 3-меркаптотриазинон (СХIII)⁸⁵:

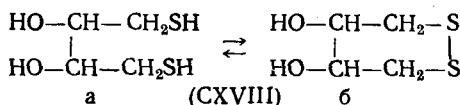


Ряд работ посвящен изучению противолучевого действия дитиолов различной структуры. Фойе⁸⁶ показал, что в отличие от неактивного димеркаптодицианэтилена (СХIV а), моноцианпроизводные (СХIV б, в) проявляют заметную радиозащитную активность. К небольшому повышению выживаемости облученных мышей приводило профилактическое введение мезо- и рацемической димеркаптоянтарной кислоты (СХV)⁸⁷.

Сравнительно небольшой защитный эффект обнаружен в случае дитиолов (CXVI) ⁸⁴ и (CXVII) ⁸⁵:

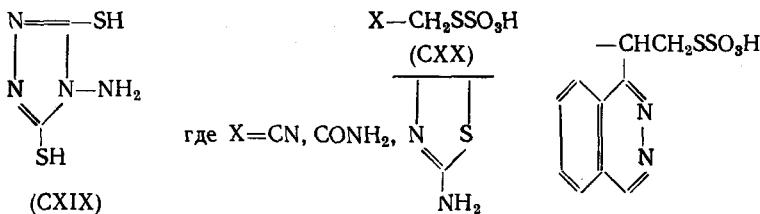


В последние годы внимание радиобиологов привлек дитиотрэитол (CXVIII а) ⁸⁹⁻⁹², существующий в окисленной циклической форме (CXVIII б), которая, по данным ⁹⁰, менее токсична:



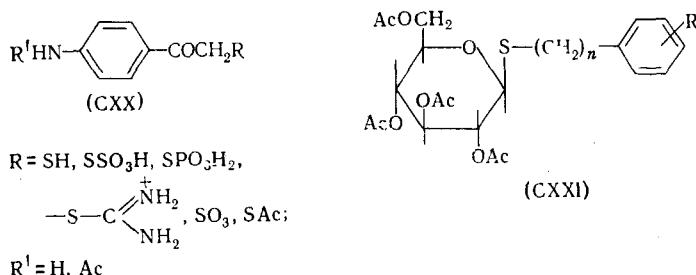
Как радиопротектор дитиотрэитол оказался мало эффективным. Лучшие результаты получены при применении его в условиях эксперимента в качестве лечебного средства. Обнаружено ⁹¹, что D-изомер его более активен, чем L-форма. Слабым радиозащитным действием обладает ди-O-ацетильное производное CXVIII ⁹².

Некоторое увеличение выживаемости облученных мышей наблюдалось при применении димеркаптопроизводного аминотриазола (CXIX) ⁹³.



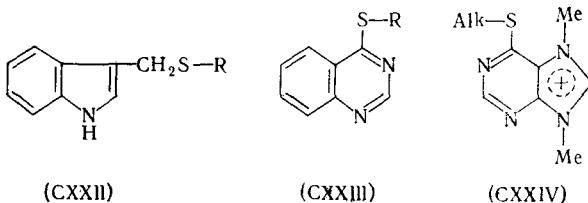
Среди различного типа соединений, содержащих остаток тиосерной кислоты (CXX), активных не обнаружено ^{30, 78, 84}.

Костюковский, Павлова и Ненарокова ⁹⁴ показали, что в ряду *p*-аминофенацилмеркаптопроизводных (CXX) выраженным радиозащитным действием обладают тиосфосфат и соединение с S-ацетильной группой.



Изучен ряд соединений сульфидной структуры. Ишигуро и др. ⁹⁵ обнаружил умеренное радиозащитное действие некоторых тиогликозидов типа (CXXI), наиболее активным из них оказалось производное с $\text{R}=\text{R}$

$=\text{H}$ и $n=1-2$. С целью поиска радиопротекторов синтезированы некоторые сульфиды с гетероциклическими и арильными радикалами следующих типов: (CXXII)⁹⁶, (CXXIII)⁹⁷ и (CXXIV)⁹⁸.



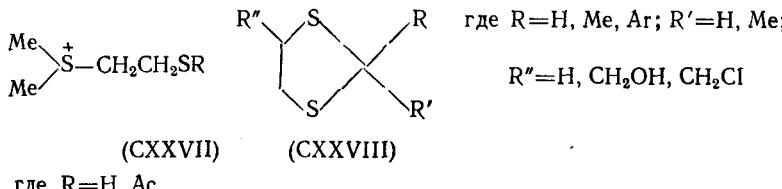
Формально к сульфидам можно отнести циклический аналог меркаптоэтанола, α -оксиметилтиофен (CXXV).



Обнаружено⁹⁹, что свежеприготовленный образец его обладает слабым защитным действием, тогда как после месячного стояния или облучения лампой 1000 ватт в течение 18 час это вещество показывает довольно высокий защитный эффект. Авторы предполагают, что в этих условиях происходила полимеризация оксиметилтиофена.

Битоун и др.¹⁰⁰ осуществили синтез 13 циклических аналогов меркаптоэтанола иного типа — оксатиоланов (CXXVI), из которых лишь 2,2-диметил-, 2,2-диметил-5-хлорметил- и спироциклогексановое производное обнаружили на мышах защитный эффект порядка 20—50%.

К небольшому повышению выживаемости облученных мышей приводило профилактическое введение производных 1,2-димеркаптоэтана (CXXVII)¹⁴.

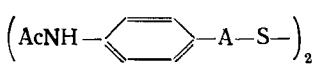
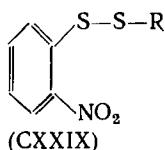


где $\text{R}=\text{H}, \text{Ac}$

Подробное исследование радиозащитных свойств более 30 циклических аналогов 1,2-димеркаптоэтана — дитиоланов (CXXVIII)¹⁰¹ показало, что среди них имеются вещества, обеспечивающие 50—80% выживаемость мышей при в/б введении в дозах, близких к $1/2 \text{ СД}_{50}$ при полной гибели животных в контрольной группе. Это арильные производные ($\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$, $\text{R}=\text{Ar}$), содержащие во втором положении кольца фенильный или *p*-хлор-, -окси-, -метокси- и -метилфенильные заместители.

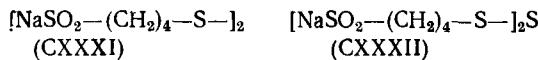
Ряд работ посвящен синтезу и изучению радиозащитной активности дисульфидов и их производных.

Отсутствие биологических данных не позволяет оценить перспективность несимметричных арилдисульфидов (CXXIX)¹⁰², дисульфидов типа (CXXX)¹⁰³ и дисульфидов пиримидинового ряда¹⁰⁴ как радиопротекторов:



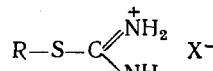
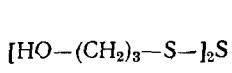
где $\text{A}=\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CO , $\text{COCH}(\text{Me})$

Высокую радиозащитную активность в опытах на мышах показал симметричный дисульфид (CXXXI), являющийся производным бутан-сульфеновой кислоты²⁹. В дозе 200 мк/кг при в/б введении ($\text{СД}_{50}=800 \text{ мг/кг}$) он защищает 73% мышей, облученных абсолютно смертельной дозой ($I_{\text{в/б}} \sim 7$).



Еще более эффективным радиопротектором оказался соответствующий трисульфид (CXXXII)²⁹. Обладая низкой токсичностью (СД_{50} в/б и п/о 900 мг/кг), это вещество, по данным авторов, в дозе 38 мг/кг в/б защищает 78% мышей при абсолютной гибели в контрольной группе ($I_{\text{в/б}} > 41$), а пероральное введение в дозе 300 мг/кг обеспечивает полную выживаемость животных ($I_{\text{п/о}} \sim 6$).

Имеется указание¹⁰⁵, что бис-3-оксипропилтрисульфид (CXXXIII) обладает невысоким защитным эффектом в опытах на мышах.



Ряд работ посвящен поискам радиопротекторов среди алкилизотиурониевых производных, аналогов этилизотиурония — этирона (CXXXIV), который обладает достаточно выраженным радиозащитным эффектом. По данным Жеребченко и соавторов¹⁰⁶, величина алькильного радикала в соединениях такого типа существенно сказывается на радиозащитной активности (см. табл. 10), в то время как характер аниона особой роли не играет. Высказано мнение, что по механизму радиозащитного действия этирон отличается от аминотиолов.

ТАБЛИЦА 10

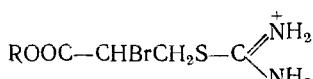
Влияние величины алькильного радикала в соединениях (CXXXIV) на их радиопротекторные свойства¹⁰⁶

CXXXIV R	% выживаемости мышей
Me	40,0
aEt	49,0
<i>n</i> -Pr	37,6
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	2,8
Контроль	1,8

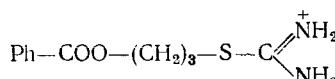
Мухин с сотр.¹⁰⁷ предположили, что в основе механизма защиты этироном лежит тканевая гипоксия. По своей эффективности в опытах как на мышах, так и на крысах, этирон, как сообщают эти авторы, значительно превосходит АЭТ.

С целью изучения влияния строения S-алкильного заместителя и аниона Мизрах, Изможеров, Яковлев, Ярцев и др. изучили на клеточном уровне и в опытах на мышах при длительном облучении (мощность дозы 5,8 rad/мин) ряд фосфорсодержащих алкилпроизводных изотиурона ¹⁰⁸. Все соединения существенно превосходили по радиозащитной активности этирон, который в этих условиях практически не защищал животных, что, по мнению авторов, может быть связано с длительностью облучения. Наиболее активными соединениями оказались бутилфосфит S-n-бутилизотиурона (CXXXIV, R=n-Bu, X=n-BuOPHO₂) и диэтилфосфат S-этилизотиурона (CXXXIV, R=Et, X=(EtO)₂PO₂), которые обеспечивали защиту 70—80% мышей и обнаруживали противолучевое действие на хромосомном и клеточном уровне ¹⁰⁸.

Небольшую активность показали изотиурониевые производные α -бромпропионовой кислоты и ее эфиров (CXXXV) ^{62, 109}, а также 3-бензоилоксипропилизотиуроний (CXXXVI) ¹⁰⁹. Неактивными оказались 2-ацилоксипропильные и другие производные изотиурона:

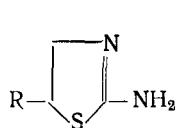


(CXXXV)

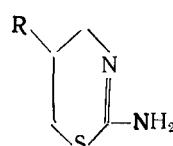
где R=H, Et, C₆H₅

(CXXXVI)

Изучено радиопротекторное действие некоторых циклических аналогов изотиурона следующих типов: (CXXXVII) и (CXXXVIII) ^{62, 110} и (CXXXIX) ⁷⁹:

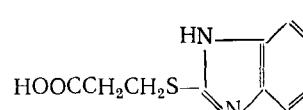


(CXXXVII)

где R=H, Me, CH₂OH, Br

(CXXXVIII)

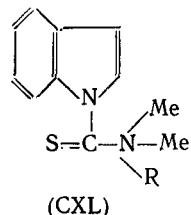
где R=H, Cl, Br



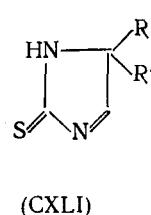
(CXXXIX)

Среди них наиболее интересные результаты получены в случае 2-аминоизазолина (CXXXVII, R=H) ¹¹⁰, — возможного продукта превращения АЭТ в организме, а также для его некоторых 5-замещенных, которые при профилактическом в/б введении приближаются по эффективности к АЭТ.

Близки по структуре к изотиурониевым соединениям производные тиомочевины с кватернизованным атомом азота (CXL), синтезированные Тулецким и сотр. ¹¹¹ для изучения противолучевого действия. Сюда же можно отнести циклические аналоги тиомочевины,— производные имидазола (CXLI) ^{49, 112},



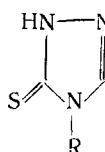
(CXL)



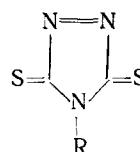
(CXLI)

триазола (CXLII и CXLIII) и тетразола (CXLIV) ¹¹³, которые способны

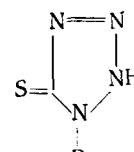
существовать в таутомерной тиольной форме:



(XLII)



(XLIII) R=Арил (XLIV)



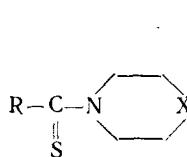
Наиболее эффективными из них оказались *p*-галоидарилтетразолтионы (XLIV, R=*p*-Гал-С₆Н₄).

С целью поиска радиопротекторов изучен ряд других соединений, содержащих тионную группу (>С=S).

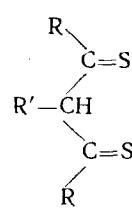
Битоун и др.¹¹⁴ изучили противолучевое действие ряда морфолил- и циперидилтиоамидов (XLV) и нашли, что лишь некоторые из них обладают невысоким защитным действием. Такие же результаты получены при изучении ряда дитиоамидов типа (XLVIa); их циклические аналоги — производные 1,2-дитиолия (XLVIb) — лишь ненамного превосходят по активности (выживаемость мышей не более 30—40%) исходные тиоамиды¹¹⁵.

Большое внимание в последние годы было уделено поискам противолучевых средств среди производных дитиокарбоновой кислоты. Это направление особенно интенсивно развивали Фойе с сотр.

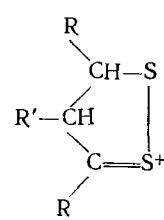
Они показали, что умеренную активность в опытах на мышах проявляют замещенные N-пиридилдитиоуксусной кислоты (XLVII)¹¹⁶ и их аналог (XLVIII)⁹³:



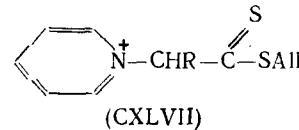
(XLV)



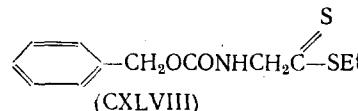
a



б



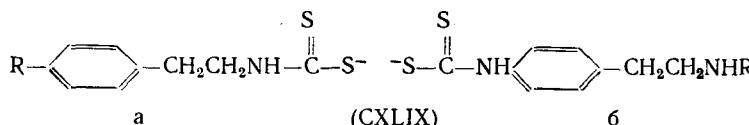
(XLVII)



(XLVIII)

где X=O, CH₂ R=MeNH, N; R'=H, Et

Синтезирован и изучен ряд дитиокарбаматов. Не обнаружена радиозащитная активность у двух типов производных дитиокарбаминовой кислоты на основе фенилэтиламина (XLIX а и б)¹¹⁷, а также фурана и тиофена (CL)¹¹⁸.



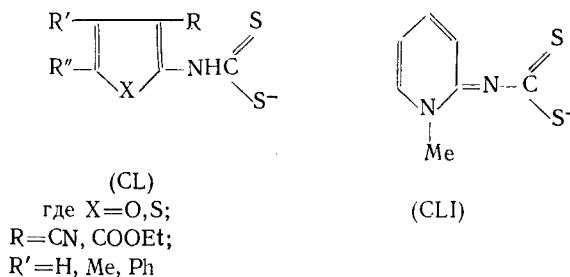
a

(XLIX)

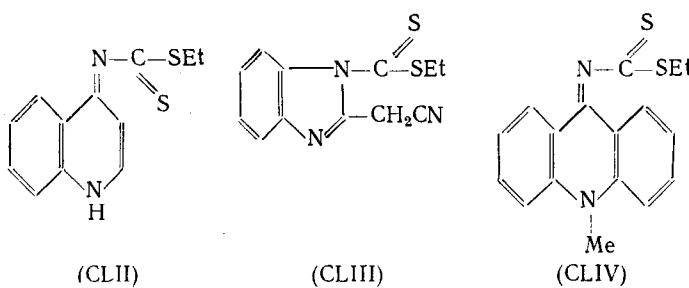
б

На примере 1-метилпиридил-2-дитиокарбаминовой кислоты (CLI)¹¹⁹ показано, что дитиокарбаматы более сильных оснований обладают более выраженным радиозащитным действием; правда, процент выживаемо-

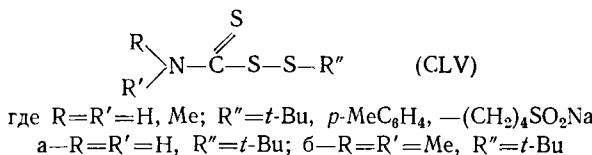
сти мышей при применении этого соединения в виде 1-метил-2-аминопиридиниевой соли невысок.



Дитиокарбаматы соответствующих 4-амино- и 1-метил-2-иминопиридинов не обладают защитной активностью. Среди дитиокарбаминовых эфиров 4-аминохинальдина (CLII), бензимидазола (CLIII) и 10-метил-9-аминоакридина (CLIV) лишь последний показал противолучевое действие¹²⁰:



Филд и сотр.^{76, 121} нашли, что некоторые из изученных ими тритиокарбаматов (CLVa и б) обладают достаточно выраженной радиозащитной активностью, будучи введенными в больших дозах:

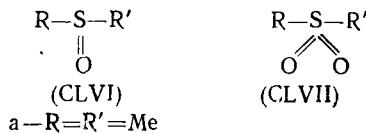


Тулецким и др.^{111, 122} осуществлен синтез некоторых гетероциклических арилсульфенамидных производных, однако данные об их защитном действии отсутствуют.

Продолжались исследования по изучению радиозащитного действия диаммонийной соли амидотиофосфорной кислоты¹²³⁻¹²⁵ и ее аналогов¹²³, которые оказались мало или совсем не активными.

Помимо соединений двухвалентной серы в качестве радиопротекторов изучались соединения с четырех- и шестивалентной серой.

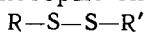
Ранее³ было показано, что при общем облучении мышей защитное действие обнаруживает диметилсульфоксид (CLVIa):



Арзамасцев, Прилежаева и др.¹²⁶ изучили 40 аналогов диметилсульфоксида (CLVI) и сульфонов (CLVII) с алкильными, этиленовыми, винильными и ацетиленовыми радикалами. Среди них лишь три соедине-

ния: CLVI, $R=CH_2=CH-$, $R'=(CH_2)_2-S-$ $CH=CH_2$; CLVI, $R=R'=t\text{-Bu}$ и CLVII, $R=Me$, $R'=CH_2=CH-$ обнаружили среднее противолучевое действие в дозах от $1/2$ до $1/3$ СД₅₀.

Неактивными оказались некоторые тиосульфоны (CLVIII)⁶⁴.



(CLVIII)

где $R=Me$, $p\text{-MeC}_6H_4$; $R'=Alk$, цикло- C_8H_{11}

В последние годы проводилось сравнительное изучение радиозащитного действия селенистых аналогов некоторых серусодержащих радиопротекторов¹²⁷⁻¹²⁹. Обнаружено, что селеномочевина более эффективно защищает мышей, чем тиомочевина; на одинаковом уровне и даже выше — защитное действие селенистого аналога цистеина и некоторых других селенистых соединений, однако по токсичности они значительно превосходят соответствующие сернистые соединения.

Таким образом, среди большого числа (~ 300) изученных в качестве радиопротекторов серусодержащих соединений не аминотиольной структуры также обнаружено несколько высокоэффективных радиозащитных веществ, проявляющих активность в эксперименте при в/б и п/о введении.

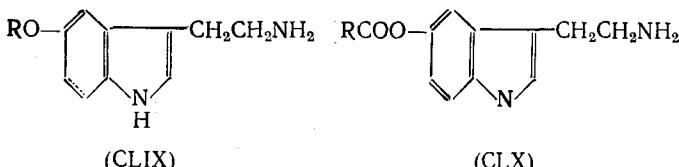
IV. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Как и в прошлые годы, поиски радиопротекторов в последние пять лет велись в ряду азотсодержащих гетероциклов. Среди них наибольшее внимание привлекли производные индола.

Индолилалкиламины. Обширные исследования методов синтеза и противолучевых свойств индолилалкиламинов, осуществляемые в течение ряда лет в нашей стране Суворовым, Жеребченко, Семеновым, Ермonenко, Шашковым, Антиповым и др.¹³⁰, привели к созданию радиозащитного препарата мексамина (CLIX а), ближайшего аналога серотонина (CLIX б), и явились основой для дальнейшего успешного поиска радиопротекторов в этом ряду соединений.

Было продолжено изучение N-пептидных производных индолилалкиламинов, которые показали выраженный радиозащитный эффект (выживаемость мышей от 40 до 60%)¹³⁰.

Исследование радиозащитных свойств большого числа О-ацилпроизводных серотонина (CLX)¹³⁰⁻¹³³, ацильных аналогов мексамина — показало, что введение остатков насыщенных жирных кислот по фенольному гидроксилу не снижает защитного действия по сравнению с серотонином или мексамином:



(CLIX)

(CLX)

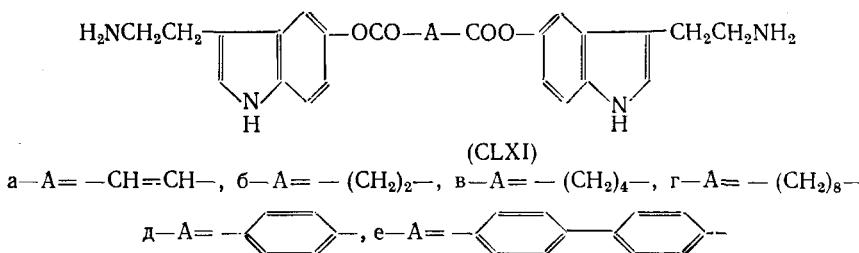
а— $R=Me$ (мексамин)

б— $R=H$ (серотонин)

в— $R=Et$

Удлинение углеродной цепи ацильного заместителя сопровождается повышением токсичности. Эти соединения как по выраженности своего защитного эффекта, так и по его продолжительности мало чем отличаются от действия серотонина. Также, как серотонин, они обладают низкой противолучевой активностью при введении внутрь. Более слабо защищали О-ароильные и уретановые (CLX, R=MeNH—, *p*-ClC₆H₄NH) производные.

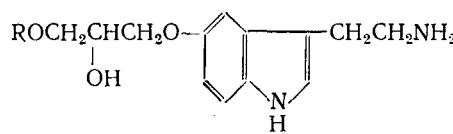
С целью поиска в ряду индолилалкиламинов радиопротекторов пролонгированного действия и активных при оральном применении был синтезирован и изучен ряд других производных серотонина. Интересные результаты получены при исследовании О-ацил-бис-5-окситриптаминов, сложных диэфиров серотонина и дикарбоновых кислот: фумаровой, адипиновой, себациновой, терефталевой и *p,p*-дифенилдикарбоновой (CLXI) ¹³².



Эти соединения также не уступают по защитной активности серотонину и мексамину. Токсичность их в среднем в несколько раз выше, чем у последнего. При введении их мышам за различные сроки до облучения выявлен более длительный противолучевой эффект, чем у серотонина и мексамина. Данные о противолучевом действии некоторых из этих соединений по сравнению с мексамином и серотонином приведены в табл. 11.

Как следует из данных, приведенных в табл. 11, наиболее эффективным радиопротектором среди соединений этого типа является производное янтарной кислоты (CLXI б), его $I_{50/6}=20$. Соединения (CLXI г и д), в отличие от мексамина и серотонина, сохраняют свои высокие защитные свойства в течение 1 часа. При введении внутрь О-ацил-бис-5-окситриптамины как иmonoацильные производные, оказывают незначительный защитный эффект.

Присоединение молекулы глицерина к триптамину в пятое положение индольного кольца (CLXII а) ¹³² повышает противолучевую эффективность триптамина. Профилактическое применение данного соединения дает 60% выживаемости мышей при 92% смертности животных контрольной группы. Замена γ -гидроксила на алcoxигруппу (CLXII б) не повышает противолучевых свойств, введение же оксигетильного радикала (CLXIII) приводит к потере активности. Неэффективным оказался О-глюкозид серотонина и производные 3-диалкиламино-3-дезоксианалоги 1-(индолил-3)-глицерина ¹³³.



(CLXII) a—R=H, b—R=Alk

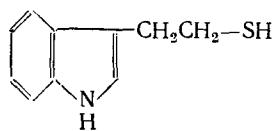
(CLXIII) R=HO—(CH₂)₂—

ТАБЛИЦА II¹³²

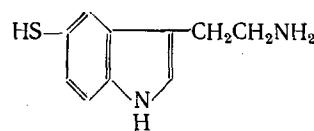
Радиопротекторные свойства серотонина, мексамина и их аналогов (CLXI)

CLXI A	Доза, ммол/кг		Время введения до облучения, час	% выживаемости	I ₅₀ /6
	СД ₅₀	ЭД			
а	0,288	0,070	0,1	60,0±10,9	6,6
			1,0	27,6±8,3	
			2,0	20,0±12,6	
б	0,800	0,070	0,1	75,0±9,7	20,0
			1,0	35,0±10,7	
			2,0	10,9±9,5	
в	0,324	0,070	0,1	60,0±10,9	8,5
			1,0	36,6±8,8	
			2,0	0	
г	0,107	0,070	0,1	67,8±8,9	2,6
			1,0	55,1±9,4	
			2,0	20,0±12,6	
д	0,084	0,070	0,1	94,7±9,15	2,3
			1,0	51,8±9,6	
			2,0	10,0±9,5	
Мексамин	1,04	0,30	0,1	53,8±9,8	18,6
			0,10	78,5±13,3	
			0,30	33,3±12,2	
			0,10	0	
Серотонин		0,04	0,1	64,0±11,3	
		0,150	0,3	0	
		0,40	0,3	6,7±6,5	

При сопоставлении радиозащитной активности в опытах при одинаковых условиях Деанович¹³⁴ показал, что серотонин несколько превосходит мексамин, а им обоим уступает 5-этокситриптамин (CLIX в). Он же¹³⁵ обнаружил, что тиольный аналог триптофола (CLXIV) и соответствующий дисульфид не дали сильного противолучевого действия, в то время как 5-меркаптотриптамин (CLXV) лишь ненамного слабее защищал мышей, чем серотонин, даже при сверхлетальной дозе облучения.

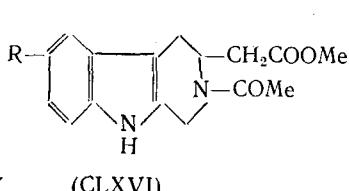


(CLXIV)

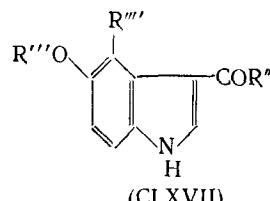


(CLXV)

Исходя из триптофола, японские авторы¹³⁶ синтезировали ряд соединений триптаминовой структуры, в том числе трициклы, например (CLXVI), однако результаты их биологических испытаний в работе не приведены.

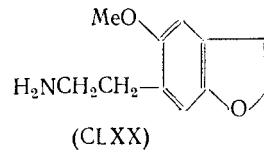
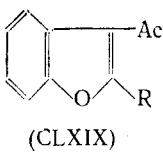
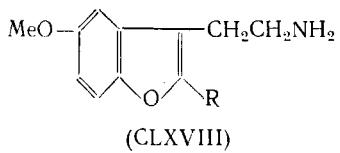


(CLXVI)



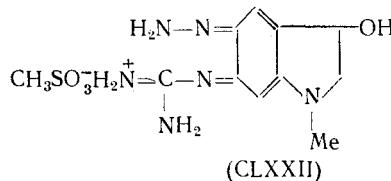
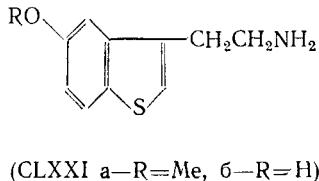
(CLXVII)

Среди большого числа (~ 100) изученных индолиновых соединений типа (CLXVII), содержащих карбонильную группу в третьем положении кольца, Шадурскому и Максименко¹³⁷ не удалось обнаружить вещества, которые бы защищали облученных мышей выше, чем на 20—30 %. Эти же авторы и Ильюченок с сотр.¹³⁸ изучили радиозащитную активность некоторых типов бензофурановых соединений, изостерных индолинам (CLXVIII—CLXX).— и в том числе аналог мексамина (CLXVIII).



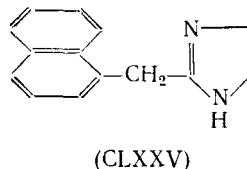
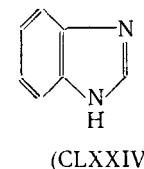
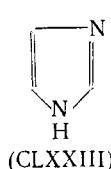
Наиболее активным среди них (40% защиты) оказалось аминоэтилбензопроизводное (CLXX) ¹³⁸.

Бензотиофеноновый аналог мексамина (CLXXI а), по данным Деанови-ча¹³⁵, вообще не обладает противолучевым действием, тогда как изостер серотонина (CLXXI б) по эффективности близок к последнему и лишь уступает ему при сверхлетальных дозах облучения^{135, 136}.



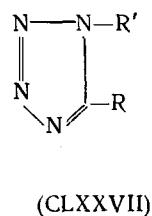
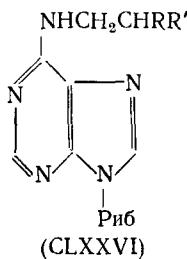
Японские авторы^{139, 140} подробно изучили радиозащитные свойства метансульфоната моногуанилгидразона адренохрома (CLXXII), представляющего собой модификацию индолинового метаболита. Это малотоксичное соединение ($D_{50} = 1834 \text{ мг/кг}$ подкожно) показывает выраженное противолучевое действие в малых дозах порядка 5 мг/кг . Этот радиопротектор под названием адхнон, оказывающий действие на кроветворные органы, предложен для клинического применения с целью уменьшения поражающего действия облучения при рентгенорадиотерапии людей.

Другие азотсодержащие гетероциклы. В последние годы продолжалось исследование радиозащитной активности имидазола (CLXXIII) и его производных¹⁴¹⁻¹⁴³. Показано, что в дозе 350 мг/кг сам имидазол, будучи введенным в/б за 5 мин. до облучения, защищает ~80% мышей. При введении за 4,5 часа и через 1 мин. после облучения защитное действие снижается вдвое. Не уступают ему по активности бензимидазол (CLXXIV) и 2-(нафтилметил)имидазолин (CLXXV) — известный лекарственный препарат нафтизин¹⁴³.



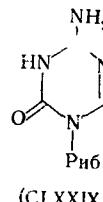
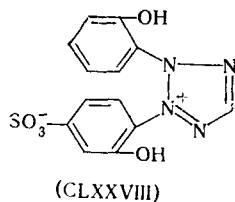
Опубликовано сообщение¹⁴⁴ о способности дифенилгидантоина повышать радиорезистентность мышей. Имеются указания¹⁴⁵ на высокую радиозащитную активность производных 3-оксиридиана.

Интересные результаты получены при изучении радиопротекторного действия 6-замещенных рибозидов аденина (CLXXVI)¹⁴⁶. В небольших дозах соединения этого типа с различными заместителями в этиламинной цепочке ($R=H$ и Me ; $R'=Me, OH, NH_2, SH, CH_2NH_2, CH_2OH$) показывают ярко выраженный противолучевой эффект. Неактивными оказались рибозиды 6-гидразино- и 6-метилмеркаптопурина, а также аналоги (CLXXVI) с аминоэтильной цепью в положении 8 кольца.



$a-R=H, R'=ClC_6H_4;$
 $-R=NH_2, R'=Ph$

Противолучевое действие обнаружено и в ряду тетразолов. Наиболее активными оказались 1-хлорфенильные производные (CLXXVII а)⁸⁴, а также 1-фенил-5-гидразино- (CLXXVII б)⁹² и 2-(2-карбоксифенил)-3-(2-окси-4-сульфофенил)- (CLXXVIII)⁸⁴ замещенные тетразола.

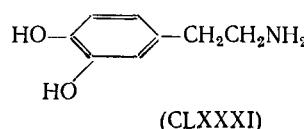
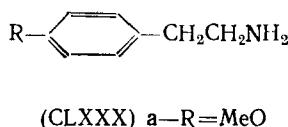


Чешские авторы¹⁴⁷ показали, что некоторые азапроизводные пуримидина в малых дозах оказывают радиозащитный эффект. Наибольшая выживаемость мышей (55%) наблюдалась в случае 5-азаситидина (CLXXIX) при введении за сутки до облучения. По мнению авторов¹⁴⁷, защитное действие его связано с положительным влиянием на пролиферацию стволовых клеток, ответственных за репопуляцию костного мозга.

Описано радиопротекторное действие тиамина, содержащего пуримидиновый и тиазольный циклы¹⁴⁸, производных тетрагидроптеридина¹⁴⁹ и гематопорфирина¹⁵⁰.

V. СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

Аминосоединения. Сообщено¹⁵¹ о радиозащитном действии 1,2-пропандиамина и 2-метил-1,2-пропандиамина. Обнаружено¹⁵², что *p*-алкоксипроизводные фенилэтиламина (CLXXX) обладают противолучевой активностью, которая снижается при увеличении длины углеводородной цепи, начиная с C_4 :



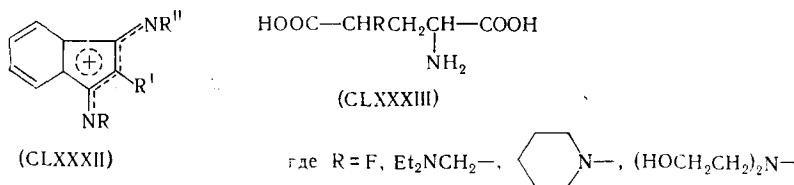
Наиболее активным из них оказался О-метилтирамин (CLXXX а), который при в/б введении в дозе 50 мг/кг давал выживаемость от 47 до 75%

облученных мышей (мощностью 400—600 рад/мин). Пероральное введение этого соединения обеспечивает защиту до 40% животных. Замещение одного или двух водородных атомов в аминогруппе алкильными или ацильными радикалами приводит к исчезновению радиозащитной активности.

Ильюченок и др.¹⁵³ подтвердили, что О-метилтирамин обладает средним противолучевым действием при облучении мышей с мощностью дозы 2400, 216 и 65 *рад/мин*, и исследовали профилактическую защитную активность тирамина и его О-алкильных производных при облучении мышей с мощностью дозы 10 *рад/мин*. В этих условиях более эффективными оказались О-амил- и О-додецилпроизводные тирамина (CLXXX, R=C₅H₁₁O и C₁₂H₂₅O).

Подробно исследовано профилактическое радиозащитное действие дофамина (CLXXXI) и найдено, что в дозе 100 мг/кг этот амин защищает $\sim 60\%$ облученных мышей¹⁵⁴.

Соли 3-амино-1-иминонаденов-2 (CLXXXII) по данным¹⁵⁵ уменьшают генетические повреждения, вызываемые облучением у дрозофилы.



Радиозащитная активность обнаружена у некоторых γ -замещенных глутаминовой кислоты (CLXXXIII) ⁸⁴.

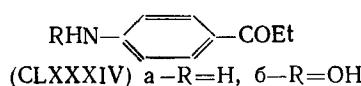
В последние годы продолжалось изучение аналогов *p*-аминопропиофенона (ПАПФ, CLXXXIV а). Показано¹⁵⁶, что *p*-гидроксиламинопропиофенон (CLXXXIV б), возможный метаболит ПАПФ, обладает приблизительно тем же защитным эффектом, что и последний. Владимиров и др.¹⁵⁷, изучив ряд производных аминопропио- и аминобензофенонов (см. табл. 12), показали, что противолучевое действие большинства из

ТАБЛИЦА 12

Радиопротекторные свойства аминопропио- и аминобензофенонов¹⁵⁷

Соединение	Доза, ммоль/кг	% выжив.
CLXXXIV а	0,2	60
CLXXXIV б	0,2	65
<i>p</i> -H ₂ N—C ₆ H ₄ C(=NOH) Et	0,25	60
<i>o</i> -H ₂ N—C ₆ H ₄ COEt	1,5	45
<i>p</i> -H ₂ N—C ₆ H ₄ COEt	0,5	75

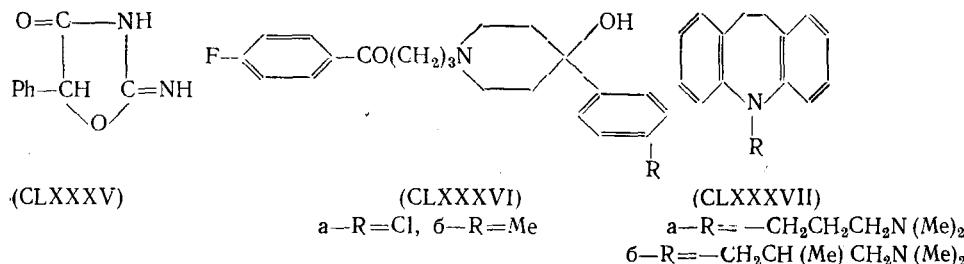
них находится в прямой зависимости от их метгемоглобинобразующей способности, для проявления которой необходимо наличие в молекуле свободной аминогруппы.



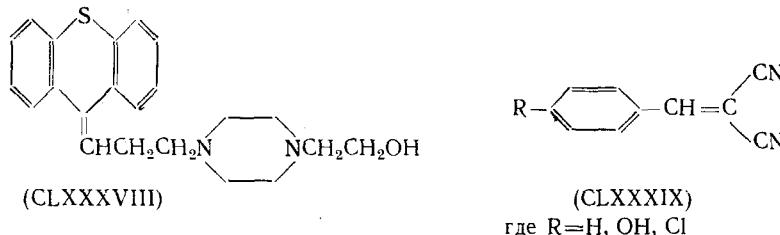
Среди этих соединений обнаружены вещества с умеренным радиозащитным действием и не вызывающие при этом у животных развития метгемоглобинемии. В табл. 12 приведены некоторые из наиболее активных соединений этого типа.

Высокую выживаемость мышей показал фенилгидразин, будучи введенным в/б мышам за 5–8 дней до облучения¹⁵⁸.

Психотропные средства. В этот раздел включены соединения различной химической структуры, проявляющие профилактический противолучевой эффект, и те, которые являются психотропными лекарственными препаратами. Невысокую защиту показал магниевый комплекс азоксодона (CLXXXV) — стимулятора ЦНС¹⁵⁹. В отсутствии Mg активность резко снижается. Ураи с сотр.^{160, 161} изучили радиозащитную активность транквилизаторов ряда галоперидола (CLXXXVI а). Авторы обнаружили, что один из этих препаратов — мовотрен, у которого вместо *p*-хлорфенильного заместителя имеется *p*-толильный (CLXXXVI б), будучи введенным мышам внутривенно за 30 и 60 мин., защищает до 60–70% животных. Эти же авторы¹⁶² обнаружили способность увеличивать выживаемость облученных мышей у антидепрессантов имипрамина (CLXXXVII а) и тримипрамина (CLXXXVII б).



По данным Локера и др.^{163, 164}, выраженный радиозащитный эффект проявляют некоторые тимолептики фентиазиновой и тиоксантовой структуры; из них наиболее сильное противолучевое действие найдено в случае препарата сординол (CLXXXVIII).



При этом показано, что с увеличением времени между введением препарата и облучением до определенного предела эффективность его увеличивается.

Разные соединения. Среди более 40 изученных нитрилов и изотиоцианатов лишь производное малононитрила (CLXXXIX) обнаружило слабое защитное действие в опытах на мышах¹⁶⁵.

Противолучевую активность показали производные дифенилкарбинала с диметил- и диэтиламиногруппами в одном и двух бензольных кольцах¹⁶⁶ и 1-окси-2-диметилаллилметиламино-4-бутилфенол¹⁶⁷.

В небольших дозах радиозащитное действие проявляет *цис*-дихлордиаминплатина; при введении мышам за 1 и 24 часа до облучения выживаемость достигала 70%¹⁶⁸.

Подводя итоги, можно сделать вывод, что в последние 5—6 лет велись интенсивные поиски радиопротекторов среди соединений различной структуры. Из изученных почти 1500 веществ большинство принадлежит к серусодержащим соединениям, преимущественно аминотиольной структуры. В процессе этих исследований достигнуты значительные успехи, наиболее важные из которых состоят в следующем:

1. Синтезированы вещества с высокой противовирусной активностью в условиях эксперимента, обладающие большой терапевтической широтой.

2. Найдены высокоэффективные в условиях эксперимента радиопротекторы при пероральном введении.

3. Накоплен обширный материал по влиянию структуры веществ различных классов на радиозащитную активность.

Главным итогом следует считать подтверждение и более прочное обоснование возможности и перспективности химической защиты живого организма от ионизирующей радиации.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Herve, Z. M. Bacq, C. r. Soc. Biol., 143, 881 (1949).
2. H. M. Patt, E. B. Tyree, R. L. Staube, D. E. Smith, Science, 110, 213 (1949).
3. З. Бак, Химическая защита от ионизирующей радиации, Атомиздат, М., 1968.
4. В. Г. Владимиров, Я. Л. Костюковский, Н. М. Славачевская, А. И. Парфенов, Фармакология и токсикология, 35, 747 (1972).
5. Y. Robbe, Radioprotection, 7, 229 (1973).
6. Дж. Томпсон, Защита млекопитающих от ионизирующих излучений, Атомиздат, М., 1964.
7. R. D. Westland, J. L. Holmes, J. Med. Chem., 11, 1190 (1968).
8. R. D. Westland, R. A. Cooley, J. L. Holmes, J. S. Hong, M. H. Lin, M. L. Zwiesler, M. M. Grenan, Там же, 16, 319 (1973).
9. Т. Пантелей, Н. Бокова, И. Николов, В. Д. Рогозкин, М. Ф. Сбитнева, К. С. Чертков, Радиобиология, 13, 709 (1973).
10. R. D. Westland, J. L. Holmes, B. Green, J. R. Dice, J. Med. Chem., 11, 824 (1968).
11. Франц. пат. 7090, (1969); С. А., 74, 1079455 (1971).
12. J. P. Piper, C. R. Stringfellow, T. P. Johnston, J. Med. Chem., 14, 1212 (1971).
13. R. D. Elliott, T. P. Johnston, Там же, 12, 253 (1969).
14. Я. Л. Костюковский, В. Г. Владимиров, Ю. Е. Стрельников, Н. М. Славачевская, Радиобиология, 11, 141 (1971).
15. R. D. Elliott, J. R. Piper, C. R. Stringfellow, T. P. Johnston, J. Med. Chem., 15, 595 (1972).
16. R. D. Westland, M. L. Mouk, J. L. Holmes, R. A. Cooley, J. S. Hong, Там же, 15, 968 (1972).
17. R. D. Westland, J. L. Holmes, Там же, 15, 976 (1972).
18. H. F. Herbrandson, R. H. Wood, Там же, 12, 620 (1969).
19. S. F. Thame, L. H. Edwards, J. Het. Chem., 5, 115 (1968).
20. J. R. Piper, C. R. Stringfellow, T. P. Johnston, J. Med. Chem., 12, 244 (1969).
21. J. R. Piper, T. P. Johnston, J. Org. Chem., 33, 636 (1968).
22. R. D. Elliott, T. P. Johnston, J. Med. Chem., 12, 507 (1969).
23. F. I. Carroll, E. W. Mowé, M. E. Wall, J. Pharm. Sci., 59, 1350 (1970).
24. J. Takagi, F. Sato, M. Shikita, M. Shinodava, Rad. Res., 42 (1), 79 (1970).
25. Л. И. Танк, П. Г. Жеребченко, Радиобиология, 10, 793 (1970).
26. L. Field, H. F. Kim, M. Bellas, J. Med. Chem., 10, 1166 (1967).
27. L. Field, K. B. Borbec, J. Org. Chem., 34, 1792 (1969).
28. L. Field, P. M. Giles, J. Med. Chem., 13, 317 (1970).
29. L. Field, Y. H. Khin, Там же, 15, 312 (1972).
30. D. L. Klayman, M. M. Grenan, D. P. Jacobus, Там же, 12, 510 (1969).
31. D. L. Klayman, M. M. Grenan, D. P. Jacobus, Там же, 13, 251 (1970).
32. F. A. Hodge, M. S. Silverman, Radiat. Eff., 1, 145 (1969); С. А., 71, 88217a (1969).
33. Пат. США 3593899 (1968); РЖХим, 1972, 9Н244П.
34. J. R. Piper, C. R. Stringfellow, R. D. Elliott, T. P. Johnston, J. Med. Chem., 12, 236 (1969).
35. D. L. Klayman, M. M. Grenan, D. P. Jacobus, Там же, 12, 723 (1969).
36. B. Hansen, B. Sörbo, Acta Radiol., 56, 141 (1961).

37. S. Akerfeldt, C. Rönnbach, A. Nelson, Rad. Res., 31, 850 (1967).
38. Пат. США 3501557 (1969); С. А., 72, 132040 (1970).
39. J. W. Harris, T. L. Phillips, Rad. Res., 46, 362 (1971).
40. J. M. Yuhas, Там же, 47, 526 (1971).
41. Н. Г. Жеребченко, В. В. Знаменский, М. Г. Линькова, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунянц, А. В. Терехов, 2-я Всес. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. Тезисы, М., 1972, стр. 21.
42. А. Г. Свердлов, А. В. Богатырев, А. И. Шабарова, С. И. Тимошенко, Н. Г. Никанорова, Т. В. Кавуксан, Т. Н. Михно, Там же, стр. 62.
43. J. R. Piper, C. R. Stringfellow, J. Med. Chem., 14, 345 (1971).
44. J. R. Piper, C. R. Stringfellow, Там же, 14, 350 (1971).
45. A. Hanaki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 19, 1223 (1971).
46. K. Uoji, K. Tsuneoka, A. Hanaki, S. Akaboshi, Там же, 17, 1742 (1969).
47. А. М. Русанов, Г. Н. Алексеева, М. Б. Колесова, Л. Станик, К. М. Надор, Л. Дьердь, Тр. ЦНИИ рентгено-радиол. ин-та, 6, 124 (1968).
48. V. Varteresz, L. Sztányik, K. Nador, 2nd Rad. Prot. Int. Symp., 1969, стр. 325.
49. R. Granger, H. Orzalesi, Y. Robbe, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 25, 305 (1966); РЖХим., 1968, 8Ж334.
50. M. Fatome, P. Poutrain, R. Granger, H. Orzalesi, Y. Robbe, M. Randon, Chemie Therap., 1970, 312.
51. B. J. Sweetman, M. Bellas, L. Field, J. Med. Chem., 12, 888 (1969).
52. W. Shapiro, M. F. Tansy, S. Elkin, J. Pharm. Sci., 57, 1725 (1968).
53. В. Г. Яковлев, Е. И. Яцев, А. М. Орлов, М. И. Глинская, С. Д. Новосельцева, Вторая Уральская конференция: Синтез, изучение свойств и применение детоксицирующих соединений, тезисы докладов, Свердловск, 1971, стр. 65.
54. E. J. Jezequel, H. Frossard, M. Fatome, R. Perles, P. Poutrain, С. г. (D), 272, 2826 (1971).
55. M. J.-P. Fourneau, M. O. Ejimovsky, J.-C. Gaignault, R. Jocquier, С. г. (C), 273, 1515 (1971).
56. P. S. Farmer, Chun-Cheung Leung, E. M. K. Lui, J. Med. Chem., 16, 411 (1973).
57. V. M. Kulkarni, H. P. Tipnis, Curr. Sci. (India), 41, 637 (1972).
58. R. D. Westland, M. H. Lin, R. A. Cooley, M. L. Zwiester, M. M. Grenan, J. Med. Chem., 16, 328 (1973).
59. D. Doherty, W. Burnett, R. Shapira, Rad. Res., 7, 13 (1957).
60. M. M. Grenan, E. S. Copeland, Там же, 47, 387 (1971).
61. R. G. Gandacek, H. M. Swartz, Там же, 44, 523 (1970).
62. А. В. Терехов, В. В. Знаменский, В. М. Федосеев, Я. И. Лыс, М. Н. Семененко, В. С. Чурилин, см.⁴¹, стр. 55.
63. S. Akaboshi и др., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 20, 721 (1972).
64. J. P. Weidner, S. S. Block, J. Med. Chem., 15, 564 (1972).
65. B. J. Sweetman, M. H. Vestling, Там же, 14, 868 (1971).
66. H. Nagata, T. Sugahara, T. Tanaka, J. Rad. Res., 13, 163 (1972).
67. T. Sugahara, Japan Med. News, 1971, № 72, 11; Y. Tanaka, T. Sugahara, J. Rad. Res., 11, 166 (1970).
68. Швед. пат. 300974 (1968); РЖХим., 1970, 6Н412П.
69. E. R. Atkinson и др., J. Med. Chem., 8, 29 (1965).
70. F. L. Rose, A. L. Wolpole, Progr., Biochem. Pharm., N. Y. 1965, 1, стр. 432.
71. T. L. Fridinger, J. E. Robertson, J. Med. Chem., 12, 1114 (1969).
72. R. D. Westland, M. M. Merz, S. M. Alexander, L. S. Newton, L. Bauer, Там же, 15, 1313 (1972).
73. L. Field, B. J. Sweetman, M. Bellas, Там же, 12, 624 (1969).
74. Ф. Ю. Рачинский, П. Г. Жеребченко, Я. Л. Костюковский, Н. М. Славачевская, В. Г. Владимиров, и др., см. ⁵³, стр. 1.
75. T. P. Johnson, G. R. Stringfellow, J. R. Piper, J. Med. Chem., 11, 1256 (1968).
76. L. Field, J. D. Buckman, J. Org. Chem., 33, 3865 (1968).
77. W. O. Foye, J. M. Kauffman, J. Pharm. Sci., 57, 1614 (1968).
78. T. Hino, K. Tsuneoka, S. Akaboshi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 18, 389 (1970).
79. Т. Пантеев, И. Николов, И. Баев, Рентг. и радиол. (Болгария), 8, 230 (1969).
80. Т. Пантеев, Н. Бокова, И. Николов, Там же, 10, 258 (1971).
81. H. F. Herbrandson, R. H. Wood, J. Med. Chem., 12, 617 (1969).
82. M. P. Mertes, A. A. Ramsey, Там же, 12, 342 (1969).
83. Я. Л. Костюковский, В. Г. Владимиров, Н. М. Славачевская, Ю. Е. Стрельников, Радиобиология, 13, 778 (1973).
84. K. N. Castle, S. Takano, J. Heter. Chem., 5, 89 (1968).
85. И. П. Трегубенко, Б. Н. Лапин, И. Я. Постовский, А. П. Новикова, и др., см. ⁵³, стр. 33.
86. W. O. Foye, J. M. Kauffman, J. Pharm. Sci., 57, 1611 (1968).
87. F. Cugurra, Techn. Reports ser. Internat. Atom. Energy Agency, 1969, № 97, 83; РЖБиол., 1970, 1C93.

88. Т. П. Константинова, С. М. Михайлович, см. ⁴¹, стр. 274.
89. C. Falconi, P. Scotto, P. DeFrancisi, *Boll. Biol. Sper.*, 44, 326 (1968).
90. C. Falconi, P. Scotto, P. DeFrancisi, *Experiencia*, 26, 172 (1970).
91. M. Carmack, C. J. Kelley, S. D. Harrison, *J. Med. Chem.*, 15, 600 (1973).
92. L. Field, Y. H. Khin, *J. Org. Chem.*, 37, 2710 (1972).
93. К. Н. Килькина, И. Я. Постовский и др., Юбилейная сессия, посвящ. 50-летию основания ЦНИИРРИ, Ленинград, 1968, тезисы, стр. 155.
94. Я. Л. Костюковский, Л. В. Павлова, Л. И. Ненароков, см. ⁵³, стр. 15.
95. S. Ishiguro, M. Sekiya, Y. Ozai, H. Tanooka, *Chem. Pharm. Bull. Japan*, 20, 1332 (1972).
96. J. Tulecki, C. Szulc, *Ann. Pharm. (Poznan)*, 8, 27, 31 (1970).
97. J. Tulecki, J. Kalinowsko-Tor, *Prace Komis. farm.*, 6, 69 (1967); РЖХим., 1968, 14Ж368.
98. А. В. Ельцов, Х. Л. Муравич-Александров, Л. М. Ройтштейн, Г. Н. Алексеева, А. М. Русланов, см. ⁵³, стр. 15.
99. C. Falconi, E. Porta, *Rad. Radioter. Fis. Med.*, 23, 393 (1968); РЖБиох., 1969, 1С104.
100. J. Bitoun, H. Blancon, *Trav. Soc. pharm. Montpellier*, 33, 147 (1973).
101. J. Bitoun, M. Fatome, H. Frossard, Там же, 33, 87 (1973).
102. J. Tulecki, *Prace Komis. Farm.*, 5, 99 (1966); РЖХим., 1968, 1Ж199.
103. R. S. Shukla, *Diss. Abstr. Int. B.*, 30, 1613 (1969); С. А., 72, 132418 (1970).
104. J. Tulecki, *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 23, 41 (1971).
105. T. Szczepkowski, J. Kowalezykova, T. Lebro, *Pathol. Pol.*, 21, 215 (1970); РЖХим., 1970, 12C80.
106. П. Г. Жеребченко, Ю. Д. Зильбер, Ф. Ю. Рачинский, *Радиобиология*, 8, 582 (1968).
107. Е. А. Мухин, Б. И. Парий, М. Ф. Бакуля, В. И. Гикаевый, Э. Б. Кента, см. ⁴¹, стр. 64.
108. Н. А. Изможеров, Ю. В. Гилев, Л. И. Мизрах, В. В. Кожевников, Е. Л. Изможерова, В. Г. Яковлев, см. ⁴¹, стр. 129, 133.
109. В. С. Шашков, В. М. Федосеев, Н. В. Горелова, М. В. Васин, М. Н. Семененко, В. С. Чуришин, *Радиобиология*, 13, 123 (1973).
110. В. М. Федосеев, Г. П. Богатырев, Е. Н. Гончаренко, Е. Э. Граевская, Я. И. Лыс, И. М. Пархоменко, В. С. Чурилин, см. ⁴¹, стр. 50; Г. П. Богатырев, Я. И. Лыс, В. И. Малко, Е. Н. Гончаренко, Ю. Б. Кудряшов, В. М. Федосеев, *Радиобиология*, 13, 864 (1973).
111. J. Tulecki, C. Czule, *Prace Komis. farm.*, 7, 3 (1969); РЖХим., 1969, 22Ж276.
112. M. V. Alvarez, M. D. Astudillo, F. S. Sanchez, *Arch. Inst. Farmacol. Expl (Madrid)*, 19, 95 (1969); С. А., 71, 57300 (1969).
113. П. Н. Кулябко, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, *Радиобиология*, 9, 633 (1969); *Физиолог. активн. вещества*, 1969, № 2, 98.
114. J. Bitoun, M. Fatome, *Trav. Pharm. Montpellier*, 33, 165 (1973).
115. Г. Н. Алексеева, А. В. Ельцов, А. М. Русланов, *Хим. фарм. ж.*, 1972, № 7, 23.
116. W. O. Foye, Yong Ja Cho, Kyung Hee Oh, *J. Pharm. Sci.*, 59, 114 (1970).
117. W. O. Foye, J. C. Anderson, Там же, 58, 1558 (1969).
118. W. O. Foye, J. Mickls, G. M. Boyce, Там же, 59, 1384 (1970).
119. W. O. Foye, D. H. Kay, Там же, 57, 345 (1968).
120. W. O. Foye, D. H. Kay, P. R. Amin, Там же, 57, 1793 (1968).
121. L. Field, W. S. Hanley, *J. Med. Chem.*, 14, 995 (1971).
122. J. Tulecki, E. Muzial, Z. Wiszniewski, *Diss. Pharm. Pharmacol. PAN*, 21, 403 (1969); С. А., 72, 12[331 (1970).
123. S. Akerfeldt, C. Rönnback, M. Hellström, A. Nelson, *Rad. Res.*, 35, 61 (1968).
124. O. Vos, G. A. Grant, L. Budke, *Int. J. Rad. Biol.*, 18, 1111 (1970).
125. М. В. Тихомирова, В. Г. Яковлев, Р. А. Климова, см. ⁵³, стр. 46.
126. Е. В. Арзамасцев, Е. Н. Прилежаева, К. С. Шадурский, А. В. Свиридова, Н. П. Петухова, В. И. Лаба, см. ⁴¹, стр. 54.
127. G. Colombetti, G. Falcone, *Quad. «Riv. sci.»*, 1968, № 57, 136; РЖБиол., 1970, 12C82.
128. A. Breccia, R. Badiello, A. Trenta, M. Matti, *Rad. Res.*, 38, 483 (1969).
129. R. Badiello, E. M. Fielden, *Int. J. Rad. Biol.*, 17, 1 (1970).
130. П. Г. Жеребченко, Противолучевые свойства индолилалкиламинов, Атомиздат, М., 1971.
131. Н. В. Горелова, В. С. Шашков, Н. Н. Суворов, *Радиобиология*, 10, 758 (1970).
132. М. В. Васин, В. В. Антипов, Н. Н. Суворов, Л. М. Морозовская, М. Н. Преображенская, Л. М. Орлова, Г. Н. Ильина, см. ⁴¹, стр. 45.
133. З. Г. Старостина, Л. М. Орлова, М. Н. Преображенская, М. В. Васин, Н. Н. Суворов, В. В. Антипов, *Хим. фарм. ж.*, 1972, № 11, 14.
134. Z. Deanović, *Experiencia*, 27, 1448 (1971).
135. Z. Deanović, D. Pericic, *Strahlentherapie*, 140, 749 (1970).
136. T. Hino, K. Uoji, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 384 (1970).
137. К. С. Шадурский, А. А. Максименко, Юбилейная научная конф. Ин-та мед. радиологии, г. Обнинск, 1970, тезисы, стр. 85.

138. Т. Ю. Ильюченок, Л. М. Фригидова, А. А. Максименко, Ф. А. Трофимов, Фармакология и токсикология, 33, 576 (1970).
139. T. Sugahara, T. Tanaka, Nature, 220, 271 (1968).
140. T. Sugahara, H. Yamashita, Asian. Med. J., 13, 224, 226 (1970); С. А., 74, 10129 (1971).
141. H. Roushdy, T. Pierrotti, M. Polverelli, Z. Naturforsch., B24, 622 (1969); B25, 80 (1970).
142. P. V. Vitorio, Y. F. Whitfield, Rad. Res., 47, 191 (1971).
143. A. Mourret, C. Agnus-Delford, R. Rinaldi, С. р., (D) 275, 1575 (1972).
144. H. Levan, J. Pharm. Sci., 59, 1178 (1970).
145. Л. Д. Смирнов, Л. В. Слепухина, В. Л. Гашнцева, М. Р. Авезова, Н. А. Андронова, Е. Б. Бурлакова, К. М. Дюмаев, см. ⁵³, стр. 34.
146. H. Asakura, Int. Symp. Biol. aspect of Radioprotection, Kyoto, 1969, стр. 132.
147. J. Vesely, R. Gostof, A. Cihak, F. Sorm, Z. Naturforsch., B24, 318 (1969).
148. Y. Titani, T. Takahashi, K. Yamaguchi, Radioisotopes, 19, 290 (1970).
149. J. Sonka, K. Slavik, M. Strakova, R. Cihar, Rad. Res., 45, 536 (1971).
150. G. Cittadini, L. Lanfredini, G. Mancini, Radiat. Prot. Sens. Proc. Int. Symp., 2nd, Rome, 1969, стр. 295; С. А., 74, 20102 (1971).
151. G. Ornaud, H. Fatome, S. Grander, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 29, 119 (1969); С. А., 72, 39561 (1970).
152. Г. А. Чернов, В. Г. Яшунский, Т. Г. Крылова, А. И. Романов, Д. Н. Маслин, Н. С. Володарская, З. А. Оловянинщикова, И. Д. Киселева, см. ⁴¹; стр. 31; Т. Г. Крылова, Д. Н. Маслин, Н. С. Володарская, Г. А. Чернов, В. Г. Яшунский, Там же, стр. 44.
153. Т. Ю. Ильюченко, В. Г. Яшунский, К. С. Шадурский, Л. М. Фригидова, В. П. Лепехин, В. Л. Матренина, В. М. Никонорова, Д. Н. Маслин, И. Д. Киселева, см. ⁴¹, стр. 73.
154. K. N. Prasad, M. H. V-Woetr, Rad. Res., 37, 305 (1969).
155. И. Б. Моссэ, К. Г. Кудлович, Я. Ф. Фрейманис, см. ⁵³, стр. 74.
156. F. G. De Feo, T. J. Fitzgerlad, J. Doull, J. Med. Chem., 15, 1185 (1972).
157. В. Г. Владимиров, Я. Л. Костюковский, Л. И. Ненарокова, Л. В. Павлова, Н. М. Славачевская, Радиобиология, 12, 755 (1972).
158. L. H. Smith, T. W. McKinley, Rad. Res., 39, 557 (1969).
159. H. Levan, D. L. Herbron, J. Pharm. Sci., 57, 1033 (1968).
160. Z. Uray, Agressologie, 11, 357 (1970).
161. Z. Uray, M. Furcasanu, Stud. biophys., 27, 81 (1971).
162. Z. Uray, M. Furcasanu, M. Maniu, Agressologie, 11, 135 (1970); Z. Uray, T. Holan, Radiobiol. Rad., 9, 135 (1968).
163. A. Locker, P. Weish, Deat. Ges. Biophys. Oester., Gemeisame Jahrestage, Tagungsber., 1968, 291; С. А., 73, 73589 (1970).
164. A. Locker, P. Weish, Experiencia, 26, 771 (1970).
165. F. Harnadi, Z. N. Kovacs, Z. Dezci, T. Valgi-Nady, Acta biol. (Budapest), 19, 257 (1968).
166. Ю. В. Гилев, Н. А. Измажеров, Изв. Ест. Ин-та ПГУ, 14, 121 (1970); РЖБиохим., 1971, 9Ф1905.
167. А. И. Караев, Г. И. Гасанов, Научн. доклады Высш. школы, биох. науки, 1970, № 5, 47, РЖБиол., 1970, 10С105.
168. M. Zak, J. Drobnik, Strahlenterapie, 142, 112 (1971).