

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

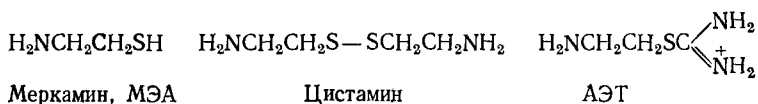
Прошло четверть века с тех пор, как впервые была показана возможность химической защиты животных от ионизирующего излучения<sup>1,2</sup>. За этот период проведена колоссальная работа по синтезу и изучению профилактического радиозащитного действия нескольких тысяч синтетических и природных веществ различного 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 аминоэтилилизотиуроний (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 удастся. 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»<sup>3</sup>.

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<sup>4, 5</sup>, 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<sup>3, 6</sup>.

Недавно американскими авторами<sup>7</sup> предложен критерий количественной оценки эффективности радиопротекторов,— «протекторный индекс» (*I*), характеризующий одновременно степень защиты и терапевтическую широту действия данного вещества, который выражается следующей формулой:

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

ТАБЛИЦА 1

## Шкала эффективности радиопротекторов

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  $СД_{50}$  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 меркамин (МЭА) обладает в условиях эксперимента достаточно высоким радиозащитным действием, его практическому использованию препятствует малая терапевтическая широта действия. По данным<sup>8</sup> для МЭА при внутрибрюшинном (в/б) введении  $СД_{50} = 250$  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  $СД_{50} = 615$  мг/кг, ЭД = 300 мг/кг,  $a = 73\%$ . Отсюда для меркамина:

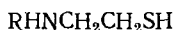
$$I_{в/б} = \left(1 + \frac{87}{100}\right) \frac{250}{150} = 3,1$$

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

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.

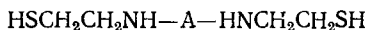
В продолжение ранее выполненных исследований влияния характера аниона на радиозащитную активность меркамина подробно обследована его аденозинтрифосфорная соль<sup>9</sup>. Найдено, что по своей активности этот протектор, названный цитрифосом, близок к хлористоводородной соли МЭА, однако в отличие от 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)

Показано<sup>10</sup>, что замена атома водорода аминогруппы нормальными или разветвленными алкильными радикалами приводит к исчезновению радиозащитной активности. Имеется указание<sup>11</sup>, что соединения с длинной нормальной алкильной цепочкой I,  $\text{R}=\text{C}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{19}$  и  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$  обладают защитным действием. Обнаружено, что полиметилен-бис-(меркаптоэтиламино)производные (II) с числом метиленовых групп  $n=6-8$ <sup>12</sup>, а также их сульфонный аналог (III)<sup>13</sup> незначительно повышают радиорезистентность мышей при профилактическом применении.



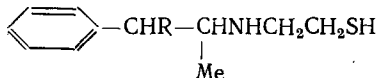
(II)  $\text{A}=(\text{CH}_2)_n$  (III)  $\text{A}=\text{SO}_2$

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

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<sup>10, 15</sup>. Такие же результаты получены при изучении оксиалкил-, алкокси- и арил-оксиалкильных N-производных МЭА и меркаптоэтиламино, построенных на основе фенамина и эфедрина (V) и (VI)<sup>10</sup>. Среди обследованных в этой работе 58 подобных соединений лишь один N-циклогексилгексаметиленмеркаптоэтиламин (VII) показал высокое радиозащитное действие.



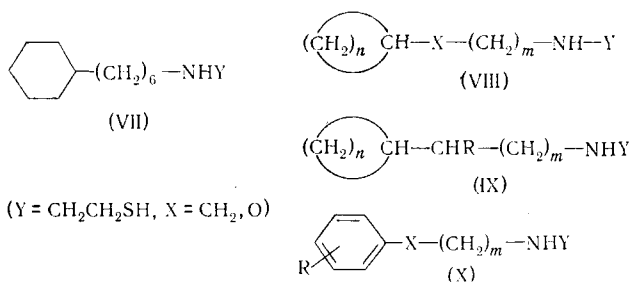
(IV)



(V,  $\text{R}=\text{H}$ ); (VI,  $\text{R}=\text{OH}$ )

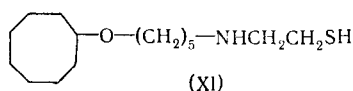
При внутрибрюшинном введении за 15 мин до облучения в дозе 30 мг/кг это вещество почти полностью защищало мышей при абсолют-

ной гибели в контрольной группе. По-видимому, основываясь на этих результатах, группа исследователей во главе с Уэстлендом в 1972 г.<sup>16</sup> изучила ряд соединений типа (VII), имеющих в качестве заместителя алицикл (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 пятичленного 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.

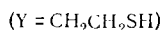
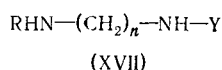
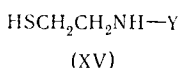
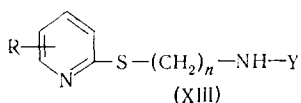
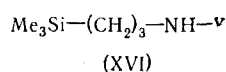
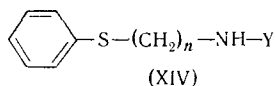
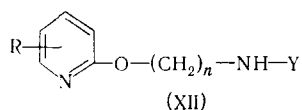
Единственным исключением из соединений этого типа явилось циклооктилоксипентаметиленовое производное (XI).



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

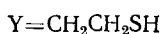
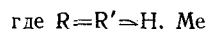
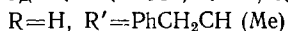
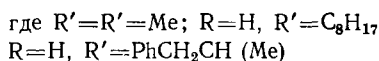
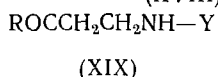
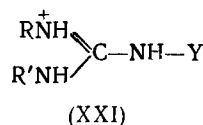
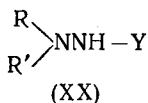
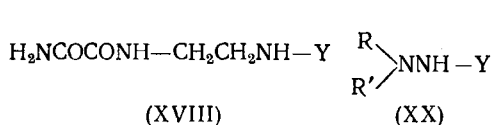
В среднем несколько эффективней алициклических аналогов оказались арилоксиалкильные производные МЭА (X, X=O)<sup>16, 17</sup>. Среди них наиболее активны соединения с  $n = 4-6$ ; этиленовое и триметиленовое производное не защищали животных<sup>13</sup>. Увеличение числа алкильных заместителей в бензольном кольце снижает радиозащитную активность.

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



Изучено несколько соединений, алкильная цепь заместителя которых содержит вторичную аминогруппу (XVII), однако активных веществ среди них обнаружено не было<sup>20, 21</sup>. Небольшое защитное действие показало карбоксаимидное производное (XVIII)<sup>22</sup>; замена атома водорода в конечной амидной группе на фенильный, циклогексильный или пиридинильный радикалы приводила к потере активности. Радиопротекторное действие обнаружено у производных β-меркаптоэтиламина, замещенных по аминогруппе остатком пропионовой кислоты (XIX)<sup>21</sup>. Наиболее активным в этом ряду оказался амид (R=NH<sub>2</sub>), далее следует кислота (R=OH), нитрил и этиловый эфир (R=OEt).

Обнаружено, что замена аминогруппы в β-меркаптоэтиламине на гидразиновую (XX) приводит к потере радиозащитной активности<sup>10</sup>.



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

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-циклооктилоксипентаметилмеркаптоэтиламина (XI) (I=6,6).

Значительно меньший интерес в последние годы у исследователей вызвал класс аминокалкилдисульфидов. Первый член этого ряда — цистамин (XXII), — хотя и имеет ряд преимуществ перед соответствующим аминотиолом (меркамином), однако его также следует отнести к малоэффективным радиопротекторам (при СД<sub>50</sub>=320 мг/кг и в оптимальной дозе 220 мг/кг, в/б, он защищает ≈70% мышей<sup>3</sup>, т. е. его I=2,5).

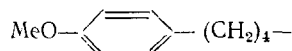
Большое внимание в последние 5—6 лет было уделено синтезу и изучению производных (XXII), содержащих у атома азота циклоалкил- и циклоалкилокси-, арил- и арилокси-, 2-пиридилокси- и 2-хинолилокси-алкильные заместители. Активные соединения найдены в ряду циклоалкильных и арильных производных<sup>13, 16, 17</sup>; их гетероциклические аналоги не обладали защитным действием<sup>8</sup>.


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

атома азота которого отличается всего на одно метиленовое звено, не обладает защитным действием <sup>16</sup>.

(XXII, R=H)

(RNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>



(XXIII, R=  -A

а--A=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—; б--A=CHCH<sub>2</sub>

Me

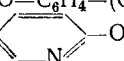
Et

(XXIV)

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

ТАБЛИЦА 2

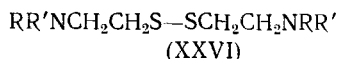
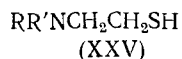
Радиопротекторные свойства аминоктиолов и дисульфидов

R	RHNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH				(RHNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S—) <sub>2</sub>				Ссылки на ли- терату- ру
	Доза, мг/кг		% защиты	I	Доза, мг/кг		% защиты	I	
	СД <sub>50</sub>	ЭД			СД <sub>50</sub>	ЭД			
цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHMe—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	75	50	17	0	45	10	85	8,4	16
цикло-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	180	50	83	6,6	560	160	50	5,8	16
2,6-Me <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	75	50	80	2,7	560	160	17	0	16
2,3,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	130	100	33	1,7	56	32	50	2,2	16
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	70	40	15	0	240	60	83	11,0	17
Br-  -O—(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> —	140	60	87	4,4	78	20	0	0	8

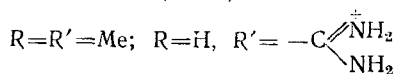
характера заместителя при этом может наблюдаться увеличение или уменьшение токсичности, сопровождающееся либо увеличением, либо уменьшением, либо сохранением радиозащитной активности.

Костюковский и Владимиров с сотр. <sup>14</sup> обнаружили, что увеличение степени замещения аминоктиолов 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 тиолдисульфидных пар типа β-меркаптоэтиламин (XXV) — цистамин (XXVI), Танк и Жеребенко <sup>25</sup> обнаружили, что эти свойства



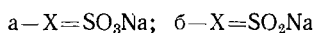
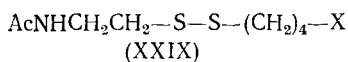
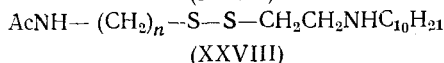
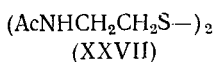
где R=R'=H; R=H, R'=Me



по разному проявляются для каждого вида животных. Так в случае мышей не удалось установить связи между токсичностью и противолучевой 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.

Интересные исследования по синтезу и изучению радиозащитной активности дисульфидов на основе β-меркаптоэтиламина симметричной и несимметричной структуры проведены в последние годы Филдом с сотр. <sup>26-29</sup>. Ими обнаружено, что бис-ацетилцистамин (XXVII) <sup>29</sup> также,

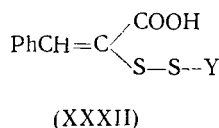
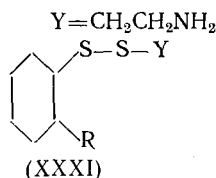
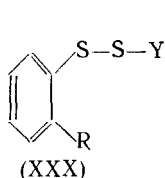
как и его несимметричный аналог с длинным алкильным заместителем у другого атома азота (XXVIII а) <sup>26</sup>, не защищает мышей от облучения. Среднее защитное действие показал гомолог последнего соединения с тремя метиленовыми звеньями между атомом серы и ациламиногруппой (XXVIII б) <sup>26</sup>.



где  $a-n=2$ ;  $b-n=3$

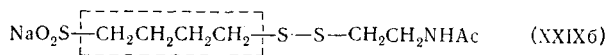
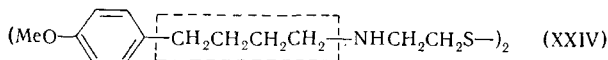
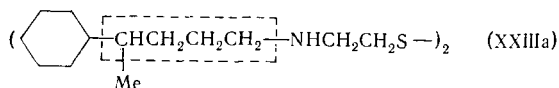
Слабым радиопротекторным действием обладает производное сульфоновой кислоты (XXIX а) <sup>27</sup>, в то время как соответствующая сульфеновая кислота (XXIX б) оказалась эффективным радиопротектором. В дозе 172 мг/кг, в/б, ( $\text{СД}_{50}=800$  мг/кг) это соединение в виде натриевой соли защищает 93% мышей при полной гибели в контрольной группе ( $I$  в/б=9,0). Степень защиты при пероральном введении **XXIXб** также высока — в дозе 278 мг/кг при  $\text{СД}_{50}=1050$  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) <sup>28</sup>.



где  $R=\text{COOH}, \text{SO}_3\text{H}, \text{Cl}$     где  $R=\text{COOH}, \text{Cl}$

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 бис-(N-n-метоксифенилтетраметиленаминоэтил)дисульфид (XXIII) и натриевая соль ацетиламиноэтилсульфидо-

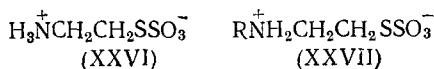


бутансульфеновой кислоты (XXIX б), причем показана значительная эффективность последней при пероральном введении. Это позволяет полагать, что возможности класса дисульфидов меркаптоэтиламиновой структуры как потенциальных радиозащитных средств далеко не исчерпаны, и можно ожидать появления в этом ряду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

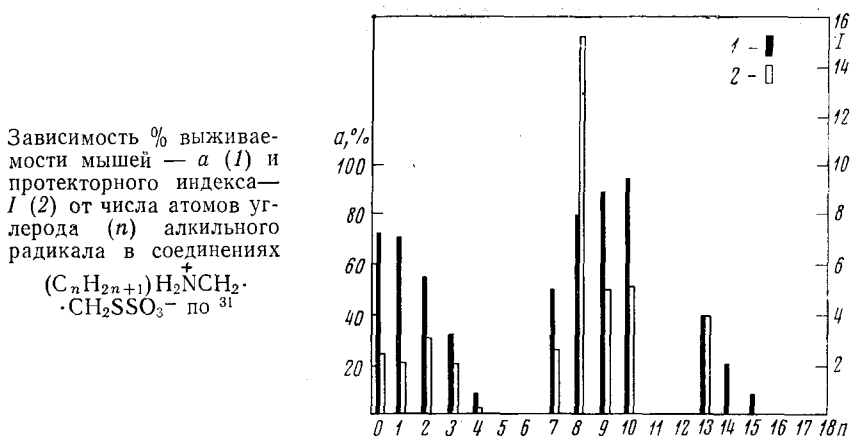
## 2. N-замещенные аминоэтилтиосерной кислоты (соли Бунте)

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 действием<sup>7</sup> явилось, по существу, поворотным пунктом в развитии поиска химических средств защиты от ионизирующей радиации.

Родоначалник соединений этого ряда, — β-аминоэтилтиосерная кислота (XXXVI), согласно имеющимся данным<sup>30</sup>, обладает высоким защитным действием, однако в дозах, близких к токсичным.

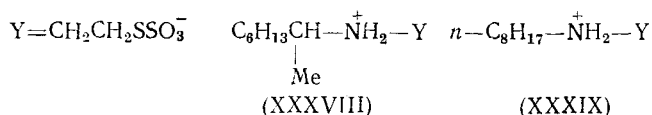


При  $\text{CD}_{50}=450 \text{ мг/кг}$  оптимальное защитное действие — 73% выживаемости — наблюдалось при введении этого вещества мышам внутрибрюшинно в дозе 350 мг/кг. Таким образом, для XXXVI  $I=2,2$ , т. е. соединение малоэффективно.



Клейман и сотр.<sup>31</sup> 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

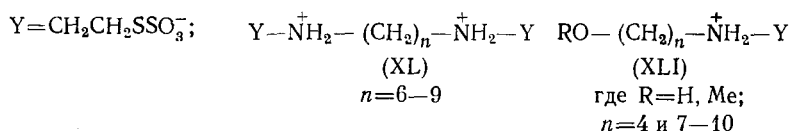
животных при абсолютно смертельной дозе облучения ( $I_{5/6}=3,7$ ).



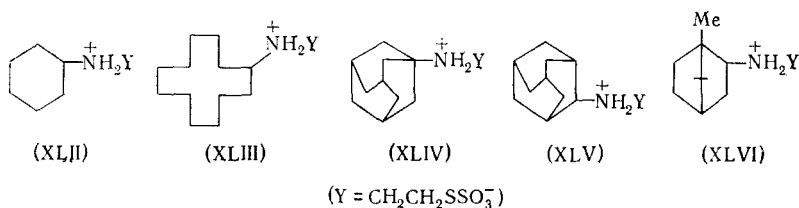
Среди более 30 изученных N-алкилпроизводных (XXXVII) наиболее эффективным радиопротектором оказалась N-*n*-октиламиноэтилтиосерная кислота (XXXIX): при дозе 15 мг/кг и  $CD_{50}=125$  мг/кг, в/б, выживаемость мышей составляла 80%,  $I_{5/6}=15,0$ .

Одно из соединений рассматриваемого ряда, *n*-дециламиноэтилтиосерная кислота, в опытах на обезьянах при дозе 10—30 мг/кг показала защитное действие ~50%<sup>32</sup>. Обнадёживающие результаты, полученные при изучении радиозащитного действия N-алкилзамещённых аминокислот, явились толчком к интенсивному поиску радиопротекторов среди различных N-замещённых производных аминокислот и других аминокислотных соединений.

Полиметилеилен-бис-N,N'-аминоэтилтиосерные кислоты (XL) оказались малоактивными<sup>12</sup>. Достаточно выраженное защитное действие показали некоторые соединения, содержащие высшие оксипропильные и метоксиалкильные радикалы (XLI)<sup>7</sup>:



В работах ряда авторов<sup>7, 15, 16</sup> 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)<sup>7</sup> не активно, в то время как циклодецильный аналог (XLIII)<sup>15</sup> обладает умеренным защитным действием; значительно более активны 1- и 2-адамантильные (XLIV) и (XLV) и 2-борнильные (XLVI) производные<sup>15</sup>.



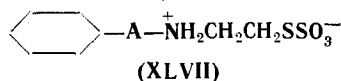
На примере соединений циклопентанового и циклогексанового ряда показано, что введение полиметиленовой цепочки между алициклическим заместителем и атомом азота приводит к появлению или повышению активности и уменьшению токсичности<sup>7</sup>. Оптимальная величина длины полиметиленовой цепи — пять звеньев. 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  $C_8$ -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) <sup>7</sup>.

ТАБЛИЦА 3

Радиопротекторные свойства циклогексилалкильных производных

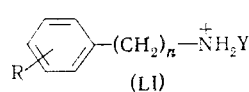
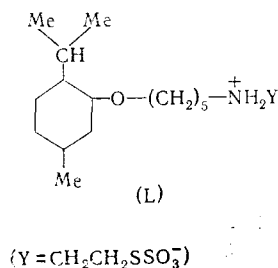
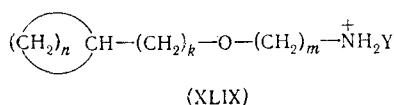
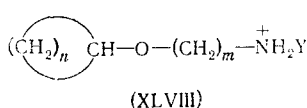


A	СД <sub>50</sub> , ммоль/кг	ЭД, ммоль/кг	% защиты	I
CH <sub>2</sub>	1,36	0,43	20	0
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	0,34	0,19	27	2,3
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0,58	0,39	86	2,8
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	0,17	0,034	87	9,4
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	0,03	0,015	7	0
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	0,028	0,014	53	3,2
CHMeCH <sub>2</sub>	0,43	0,18	40	3,4
CHEtCH <sub>2</sub>	1,00	0,17	80	10,8
CH(Me)—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0,25	0,08	100	6,3
CH(Et)—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	0,48	0,08	60	9,6
CH <sub>2</sub> CH(Et)—CH <sub>2</sub>	0,45	0,048	73	16,3

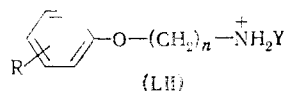
\* Рацемат.

Заслуживает внимания сообщение Уестленд и др.<sup>16</sup> 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:  $I_{в/б} = 30$ .

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

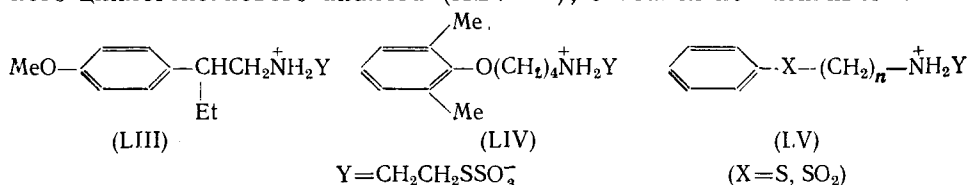


(a, R = p-MeO, n = 4)



Не менее подробно изучены N-арилалкил-(LI) и N-арилоксиалкил-(LII) производные аминокислоты <sup>7, 17, 33</sup>. 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 (LIa). В дозе 30 мг/кг при СД<sub>50</sub> = 120 мг/кг это вещество защищало мышей на 87%

при полной гибели в контрольной группе,  $I_{в/б}=7,5$ . Интересно, что его изомер (LIII) с разветвлением в цепи таким же, как у наиболее активного циклогексанового аналога (XLVII a), оказался не активным<sup>17</sup>:

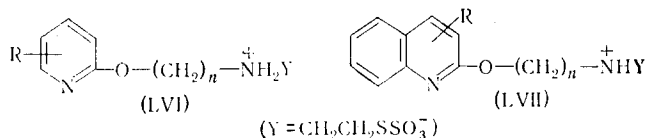


Введение эфирного атома кислорода между бензольным кольцом и полиметиленовой цепью существенно не сказывается на токсичности и радиозащитном действии соединений. Характер заместителя в бензольном кольце также практически не влияет на активность. Разветвление в цепи снимает защитное действие.

Наиболее эффективным радиопротектором из этого ряда соединений является 2,6-диметилфенокситетраметиленаминоэтилтиосерная кислота (LIV). При  $\text{СД}_{50}=250 \text{ мг/кг}$  в дозе  $100 \text{ мг/кг}$  она защищает мышей на 100%, а в дозе  $25 \text{ мг/кг}$  — на 73%; для этого соединения  $I_{в/б}=17,3$ .

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

Наряду с циклоалкил- и арил-оксиалкилпроизводными синтезированы и изучено радиозащитное действие их гетероциклических аналогов, содержащих пиридиновое (LVI) и хинолиновое (LVII) кольца<sup>8</sup>. В качестве заместителей (R) соединения типа (LVI) содержали в положениях 3, 5 и 6 галогены, нитро- и цианогруппы; 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 высокоэффективные радиопротекторы с большой терапевтической шириной действия, данные о них приведены в табл. 4.

По аналогии с тиольными производными исследован ряд солей Бунте с аминоксильной цепочкой у атома азота (LVIII), содержащих открытую<sup>34</sup> или замещенную арильным<sup>20</sup>, оксамидным<sup>22</sup> и другими<sup>21</sup> радикалами конечную аминогруппу.

Однако ни одно из них не защищало мышей от облучения.

Изучен ряд производных  $\beta$ -аминоэтилтиосерной кислоты, содержащих у атома азота остаток пропионовой кислоты (LIX)<sup>23</sup>; все они обнаружили слабое радиозащитное действие.

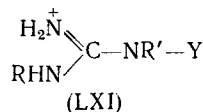
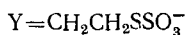
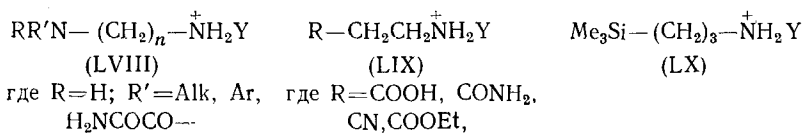


ТАБЛИЦА 4

## Радиопротекторные свойства производных пиридина и хинолина

Соединения	R	n	Доза, мг/кг		% выживаемости	I <sub>в/б</sub>
			СД <sub>50</sub>	ЭД		
LVI	5-Br	4	180	100	93	
				50	60	5,8
LVI	5-Br	5	90	25	73	6,2
LVI	5-Cl	5	225	19	87	20,0
LVI	5-Cl	6	120	30	67	6,7
LVI	3,5-Br <sub>2</sub>	5	163	25	67	11,0
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 <sub>2</sub>	3	125	19	93	12,7

Неактивно также триметилсилилпропильное производное (LX) <sup>19</sup>.

Клейман с сотр. <sup>35</sup> 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 (СД<sub>50</sub>=275 мг/кг) 80% мышей, I<sub>в/б</sub>=5,0.

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

Уэстленд с сотр. <sup>7, 17</sup> опровергли это мнение, обнаружив умеренную радиопротекторную активность при пероральном введении у некоторых упомянутых выше N-циклоалкил- и N-арил-алкиламещенных, 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.

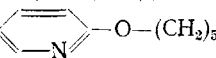
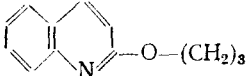
Наибольшее защитное действие среди указанных соединений показала N-n-метоксифенилбутиламиноэтилтиосерная кислота (La). Будучи введенной за 30 мин до облучения, она защищала до 87% мышей; сокращение времени до 15 мин приводило к резкому снижению выживаемости животных.

Из рассмотренных выше результатов экспериментального изучения ~300 производных аминоксилот тиосерной 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 гетерилалкильных 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 аминоксилоте 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 аминоксилот тиосерной кислоты, которые наглядно демонстрируют преимущество этих соединений перед их родоначальником — самой β-аминоксилот тиосерной кислотой.

ТАБЛИЦА 5

Радиопротекторные свойства производных  $R-\overset{+}{N}H_2CH_2CH_2SSO_3^-$ 

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

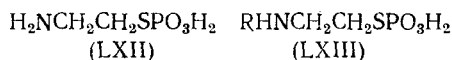
\* L (—)-изомер.

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 цистафос, впервые как эффективный радиопротектор был описан в 1961 г.<sup>36</sup>



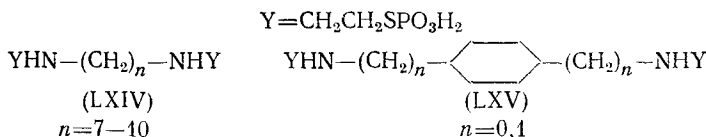
Было показано, что цистафос и его простейшие производные<sup>36, 37</sup> при высокой активности обладают достаточно низкой токсичностью. Так, сам цистафос при СД<sub>50</sub>=930 мг/кг в дозе 400 мг/кг защищает 95% мышей при абсолютно летальной дозе облучения<sup>36</sup>, т. е. его  $I_{в/б}$ =4,5. 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 аминоэтилтиофосфорных 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).

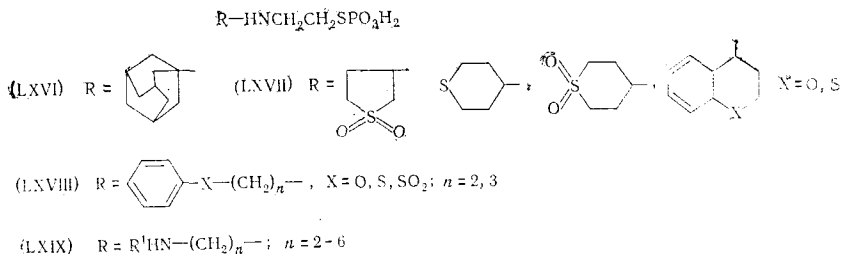
Описано более 40 соединений типа (LXIII) с различными заместителями: алкильными, карбоксиалкильными, карбамоилалкильными и др.<sup>38</sup>, однако данные об их радиозащитной активности не приведены.

Невысокая активность найдена для полиметилена-бис-аминоэтилтиофосфорных кислот (LXIV) и их *цис*- и *транс*-циклогексановых аналогов (LXV)<sup>12</sup>.



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

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



Основное внимание было направлено на поиски радиопротекторов среди N-аминоалкилпроизводных аминоэтилтиофосфорной кислоты (LXIX)<sup>20, 21, 34</sup>.

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<sup>34</sup>. 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 ( $\text{R}'=\text{Me}$ ,  $\text{Et}$ ) введение октильного ( $\text{R}'=\text{C}_8\text{H}_{17}$ ) или циклогексильного ( $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_{11}$ ) заместителей лишает соединения активности<sup>20</sup>.

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»<sup>39-42</sup>. Эти исследова-

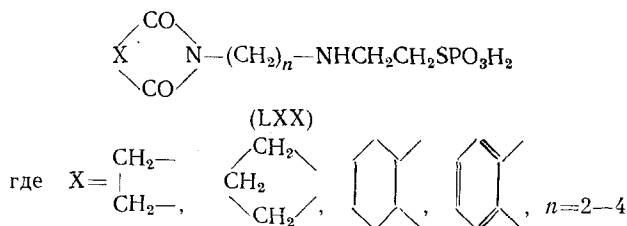
ТАБЛИЦА 6

## Радиопротекторные свойства производных XIX

LXIX R'	n	Дозы, мг/кг		% защиты	I <sub>в/б</sub>
		СД <sub>50</sub>	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-ацетиламиноалкильные производные аминоэтилтиофосфорной кислоты (LXX) с остатками янтарной, глутаровой, 1,2-циклогександикарбоновой и фталевой кислот<sup>21, 43, 44</sup>. Большинство из этих соединений показало слабое или умеренное противолучевое действие. Наиболее активно среди них производное циклогександикарбоновой кислоты, которое обладает защитой даже при даче через рот<sup>44</sup>.

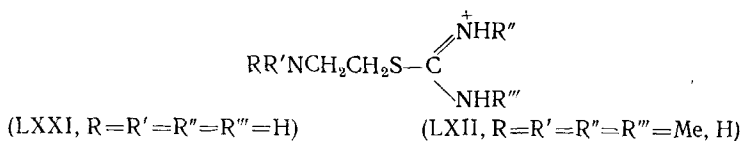


Подытоживая сказанное, можно заключить, что среди более ста описанных в литературе за последние 6 лет N-замещенных аминоэтилтиофосфорной кислоты наиболее эффективными радиопротекторами оказались: 1-адамантильное (LXVI) и метиламинотриметиленовое (LXIX, R'=Me, n=3) производные, для которых протекторный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

## 4. Производные аминоэтилизотиурирования (АЭТ)

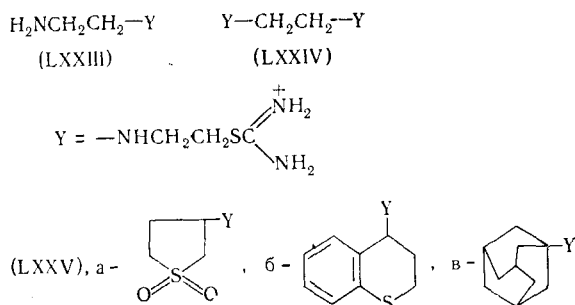
Значительно менее интенсивными были поиски радиопротекторов в ряду производных аминоэтилизотиурирования (АЭТ) (LXXI), который, обладая высоким защитным действием, сам является весьма токсичным веществом (I=1,5-2,0).

Японские авторы<sup>45, 46</sup> систематически исследовали все возможные N-метилные производные АЭТ (LXXII), однако данные о биологической активности в работе отсутствуют:

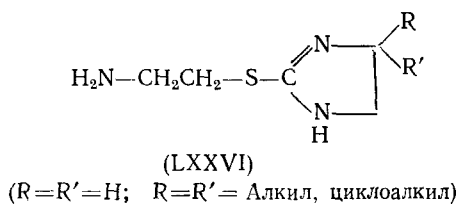




Найдено<sup>47</sup>, что аминоэтильные производные (LXXIII) и (LXXIV) по своей радиозащитной активности уступают исходному АЭТ.



Эллиотт с сотр.<sup>15</sup> обнаружили, что производные АЭТ, имеющие у атома азота в цепи такие гетероциклические остатки, как тиюфанди-оксидный (LXXV а), и тиюхроманный (LXXV б), не обладают радиозащитной активностью, в то время как 1-адамантильный аналог (LXXV в) проявляет некоторое действие.



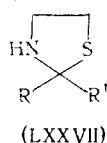
Синтезированы производные АЭТ с аминокислотными и дипептидными остатками в изотиуриновой группе<sup>48</sup>, однако оказалось, что эти вещества также, как и циклический аналог (LXXVI)<sup>47, 49</sup>, уступают по радиозащитной активности самому аминоэтилизотиуриону.

## 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-<sup>50</sup>, а также 2,2-диметил (LXXVII б), 2-трихлорметил (LXXVII в)-производные<sup>51</sup> и 2,2-спирохиноклидилтиазолидин (LXXVIII)<sup>52</sup> показали умеренную радиозащитную активность.

Яковлев, Ярцев и др.<sup>53</sup> 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<sup>54, 55</sup>, а также соединения с остатками уксусного эфира во втором положении (LXXVII г, д)<sup>56</sup>, показали невысокую радиозащитную активность.



а - R = R' = H;

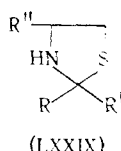
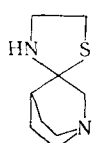
б - R = R' = Me;

в - R = H, R' = CCl<sub>3</sub>;

г - R = Me, Pr, Ph;

R' = COOEt;

д - R = Me, Pr, Ph;

R' = CH(CH<sub>2</sub>Ph)COOEt

а - R = R'' = H,

R' = COOR'''

(R''' = H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>);

б - R = H, R' = COOR'''

(R''' = H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>),

R'' = COOR'''

(R''' = H, Me);

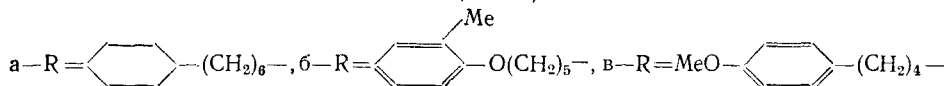
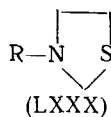
в - R = Me, R' = Et,

R'' = COOH

Среди 2,2-диалкилпроизводных тиазолидин-4-карбоновой кислоты лишь в случае одного соединения (LXXIX в) обнаружен радиозащитный эффект<sup>57</sup>. Неактивной оказалась 5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота<sup>51</sup>, — циклический аналог пенициллина.

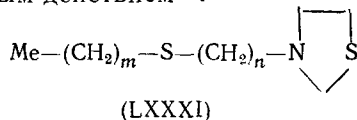
Наиболее важные и интересные результаты получены при изучении радиозащитных свойств N-замещенных тиазолидинов (LXXX).

Уэстленд с сотр.<sup>16</sup> исследовали противолучевое действие пятнадцати 3-циклоалкилалкил- и 3-арилоксиалкилтиазолидинов. Некоторые из них показали умеренную активность, например, 3-циклогексилгексаметилен- (LXXXа) и 3-о-толилоксипентаметилентиазолидин (LXXXб), протекторные индексы которых соответственно равны 6,0 и 8,0.



Также, как и в ряду аминотиольных производных, содержащих у атома азота *p*-метоксифенилалкильный заместитель<sup>17</sup>, лишь 3-*p*-метоксифенилтетраметилентиазолидин (LXXX в) показал достаточно высокую защиту, его  $I_{\text{в/б}} = 7$ . 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.

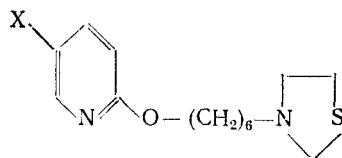
Среди более 25 изученных 3-алкилмеркаптоалкилтиазолидинов (LXXXI) большинство не защищало или слабо защищало облученных мышей при в/б введении и лишь два соединения (LXXXI а и б) обладали умеренным защитным действием<sup>58</sup>:

 $m=0-8, n=2-7$ а -  $m=5, n=6$ ; б -  $m=3, n=7$ ; в -  $m=4, n=5$ ; г -  $m=5, n=5$ 

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  $СД_{50}=650$  мг/кг, будучи введенным п/о в дозе 125 мг/кг, защищало 92% мышей, его  $I_{п/о}=10$ .

В отличие от пиридил-2- и хинолил-2-окси-полиметиленаминоэтилтиосерных кислот, среди которых обнаружены высокоэффективные радиопротекторы при внутрибрюшинном введении, их тиазолидиновые аналоги (таких изучено свыше 50) практически не обладали активностью при этом методе введения<sup>8</sup>. Однако два из них, а именно 3-(5-хлор- и 5-нод-пиридил-2-окси)гексаметилентиазолидины (**LXXXII** а и б), оказались достаточно эффективными радиопротекторами при п/о применении, их протекторные индексы составляют соответственно ~7,0 и 6,0.



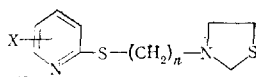
(LXXXII)

а—X=5-Cl, б—X=5-I

Среди 3-(галогидпиридил-2-меркапто)полиметилентиазолидинов (**LXXXIII**)<sup>56</sup> 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	%	$I_{в/б}$	Доза,	мг/кг	%	$I_{п/о}$
		$СД_{50}$	ЭД	выжив.		$СД_{50}$	ЭД	выжив.	
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 <sub>2</sub>	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 $\beta$ -меркаптоэтиламина, модифицированные по углеводородной цепи

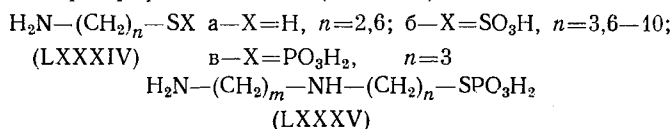
Помимо введения различных заместителей по амино- и меркапто-группам в молекулу  $\beta$ -меркаптоэтиламина, структуру этого «родона-чальника» радиопротекторов можно варьировать путем модификации углеводородной цепочки.

Ранее<sup>3, 59</sup> 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  $\beta$ -меркаптоэтиламине к трех-, четырех-, пяти- и шестизвенной (LXXXIV а)<sup>60</sup>.

Аналогичная закономерность обнаружена и в ряду аминоктилтиосерных кислот (LXXXIV б)<sup>15, 30</sup>. Резкое снижение радиозащитной активности наблюдается и в случае триметиленового аналога цистафоса (LXXXIV в)<sup>34</sup>.

Несколько иная закономерность обнаружена в ряду N-аминоалкиламиноалкилтиофосфорных кислот (LXXXV)<sup>34</sup>.



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.

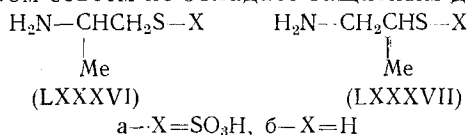
Радиопротекторные свойства производных (LXXXV)

LXXXV, $m$			$n = 2$		$n = 3$			
	Доза, мг/кг		% выжива- емости	$I_{в/б}$	Доза, мг/кг		% вы- живаемости	$I_{в/б}$
	СД <sub>50</sub>	ЭД			СД <sub>50</sub>	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 аминоктилтиофосфорных кислот.

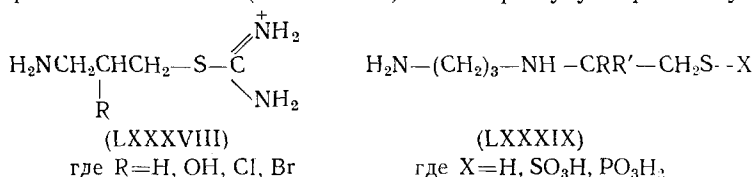
Гандацек и Шварц<sup>61</sup> пытались обнаружить связь между радиозащитной активностью аминоктилтиольных соединений и возможностью образования внутримолекулярной водородной связи между атомами азота и серы. Они показали, что только для первого члена ряда — МЭА, имеющего в кристаллическом состоянии *гош*-конформацию, 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. Обнаружено<sup>30</sup>, 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 закономерность<sup>30</sup>.

Менее активными, чем АЭТ, оказались его триметиленовый аналог и некоторые замещенные (LXXXVIII) по второму углеродному атому<sup>62</sup>.

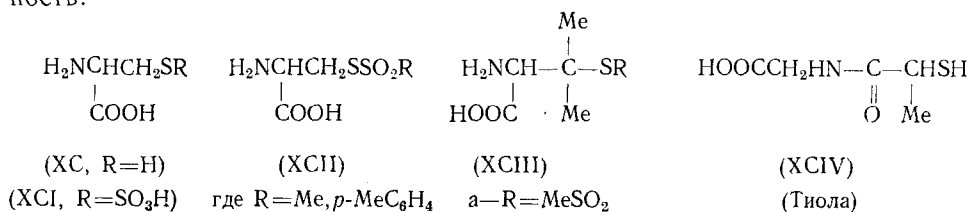


Влияние метилирования атома углерода, ближайшего к азоту в соединениях типа (LXXXIX) на их радиозащитную активность и токсичность подробно изучалось<sup>34</sup>, однако обнаружить какую-либо общую закономерность не удалось. Введение одного метильного радикала в соединения серии (LXXXIX) при X=H и SO<sub>3</sub>H практически не сказывается на степени токсичности и активности, тогда как при X=PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> повышается токсичность и снижается активность. Замена второго атома водорода на метильную группу приводит в случае X=H к резкому повышению токсичности и потере активности, в случае же X=SO<sub>3</sub>H и PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> токсичность наоборот понижается, однако соль Бунте остается неактивной, в то время как тиофосфорная кислота становится даже более эффективной, чем первый член ряда (R=R'=H).

Продолжались поиски радиопротекторов и среди производных цистеина, на примере которого впервые была осуществлена защита животных от ионизирующего излучения<sup>3</sup>.

Японскими авторами<sup>63</sup> подробно изучено противолучевое действие этилового эфира цистеина (XC) 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 (XCI) оказалась менее активной, чем сам цистеин<sup>30</sup>. Среди более сложных производных цистеина (XCII)<sup>64</sup> и (XCIII)<sup>65</sup> лишь (XCIII а) показало умеренную радиозащитную активность:

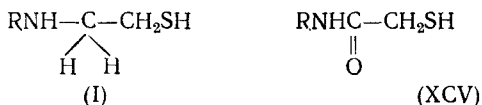


Интересные результаты получены в последние годы при еще более глубоких изменениях в углеводородной цепи аминотиолов.

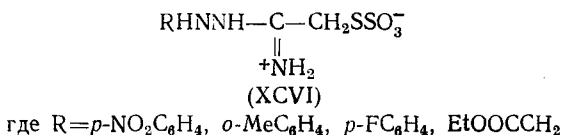
Сугахара с сотр.<sup>66, 67</sup> обнаружили, что  $\alpha$ -меркаптопропионилглицин (XCIV), названный ими тиолой, являясь малотоксичным веществом (в/б СД<sub>50</sub>=2000 мг/кг), в опытах на мышах обладает противолучевым действием в малых дозах (20—40 мг/кг). Однако найдено, что он защищает животных лишь при дозах облучения, приводящих к гибели не более 70% в контрольной партии.

Тиола, по данным авторов<sup>67</sup>, 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 патенте<sup>68</sup> помимо тиолы, описано получение некоторых других производных этого типа. Эти работы являются продолжением ранее начатых исследований радиозащитного действия амидов меркаптоуксусной кислоты (XCV)<sup>69, 70</sup>, которые можно рассматривать как произошедшие из β-меркаптоэтиламинов (I), в которых  $\text{CH}_2$ -группа, ближайшая к азоту, заменена карбонилем:

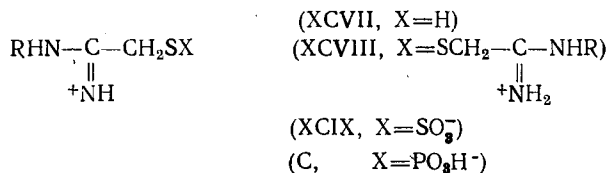


В 1969 г. Фридингер и Робертсон<sup>74</sup> опубликовали результаты изучения протекторного действия четырех замещенных ацетамидразонтиосульфатов (XCVI). Они слабо защищали мышей от облучения:



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 Уэстлендом<sup>72</sup>. Ими изучена радиозащитная активность 84 производных меркаптоацетамидина (XCVII) и его S-функциональных замещенных: дисульфидов (XCVIII), тиосерных (XCIX) и тиофосфорных (C) кислот с различными заместителями у атома азота.



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

введении. Наибольшую активность из них показали соединения со свободной аминогруппой (XCVII а, X=H), а также 1-адамантилметильное (XCVII б) и 1-(3,5-диметиладамантил)метильное (XCVII 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 (XCVIII), которые, однако, превосходят их, будучи введенными через рот. Данные о наиболее эффективных соединениях этого ряда: N-незамещенном дисульфиде (XCVIII а), 1-адамантилметильном (XCVIII б), 1-(3,5-диметиладамантил)метильном (XCVIII в) и циклогептилметильном (XCVIII г) производных приведены в табл. 9. Заслуживает внимания тот факт, что при внутрибрюшинном введении адамантильные производные неактивны. Соединение (XCVIII 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 (XCIX) с циклоалкил-, арил-, гетерилалкильными и оксипалкильными заместителями у атома азота. Большинство из них оказались значительно более токсичными, чем соответствующие производные аминокислоты, и обладали средним и низким защитным действием. Лишь три соединения: 3,4-диметоксифенилэтил- (XCIV д), 3-индолилэтил- (XCIX е) и *цис*-2-миртанил- (XCIX ж) ацетамидинотиосульфаты — показали высокую эффективность как радиопротекторы при в/б введении (табл. 9).

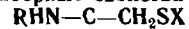
Интересно, что ближайший гомолог (XCIX е) с тремя метиленовыми группами между индольным кольцом и атомом азота совершенно неактивен.

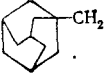
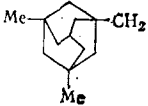
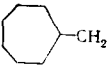
Подавляющее большинство изученных солей Бунте не защищало мышей от облучения при даче через рот и лишь одно соединение — N-2-борнильное производное (XCIX и) показало достаточно высокое защитное действие при этом способе введения.

В цитированной работе<sup>72</sup> 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)метилацетамидинотиофосфорная 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 удастся. Из рассмотренных приведенных данных следует, что среди соединений меркаптоацетамидиновой структуры найдены радиопротекторы наиболее эффективные в эксперименте на мышах как при в/б, так и при п/о введении.

## Радиопротекторные свойства производных

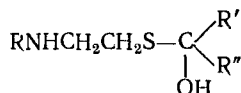


R	X	Соединения (шифр)	Внутрибрюшинно				Перорально			
			Доза, мг/кг		% выжив.	I в/б	Доза, мг/кг		% выжив.	I п/о
			СД <sub>50</sub>	ЭД			СД <sub>50</sub>	ЭД		
H	H дисульфид SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	XCVII а	52	12	73	7,5	150	20	67	12,5
		XCVIII а	60	12,5	100	9,6	125	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 <sub>3</sub> <sup>-</sup>	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 <sub>3</sub> <sup>-</sup> PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	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				
	дисульфид PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	XCVIII г	22	5	70	7,5	188	25	73	13,0
		С г	38	20	70	2,9	40	20	60	3,2
3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	XCIX д	250	50	60	8,0	900	600	0	0
3-Индолилэтил	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	XCIX е	180	14	67	21,5	600	500	0	0
Цис-2-миртанил	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	XCIX ж	63	8	67	13,0	380	200	20	0
2-Борнил	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	XCIX и	30	15	93	3,9	225	50	87	8,4

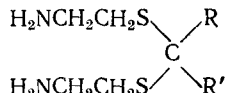


Наряду с рассмотренными выше производными β-меркаптоэтиламина следует упомянуть еще несколько групп соединений, изученных в качестве радиопротекторов, которые по своему строению существенно отличаются от рассмотренных.

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



(CI)



(CII)

где R=H, Ac; R'=H, CF<sub>3</sub>; R''=CCl<sub>3</sub>, CBr<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>

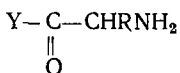
a—R=R'=H, R''=CCl<sub>3</sub>; б—R=R'=H,

R''=COOR''' (R'''=C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>);

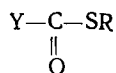
в—R=R'=H, R''=COOMe

Среди большого числа продуктов конденсации меркаптоэтиламина с эфирами глиоксиловой кислоты (CIб) французские авторы<sup>54, 55</sup> обнаружили весьма эффективный радиопротектор — хлоргидрат метилового эфира S-(β-аминоэтилмеркапто)гликолевой кислоты (CIв). По своему профилактическому защитному эффекту в дозе 450 мг/кг (1/2 СД<sub>50</sub>) в/б он превосходит МЭА и АЭТ, будучи значительно менее токсичным, чем эти протекторы. Среди полных меркапталей (CII)<sup>51</sup> одно соединение (R=R'=COOEt) показало невысокую противолучевую активность (I<sub>50</sub> ~ 3).

Рачинский, Жеребченко и др.<sup>74</sup> осуществили синтез и изучили радио-защитное 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.



(CIII)

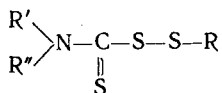


(CIV)

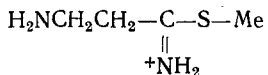
где R=H, Me, i-Pr    где R=Me, PhCH<sub>2</sub>, —(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—COOH

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

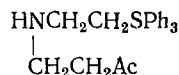
Невысокое защитное действие показали тиоиминоэфир (CVI)<sup>77</sup> и S-триметильное производное (CVII)<sup>23</sup>, для которого предполагалось пролонгированное радиозащитное действие.



(CV)



(CVI)



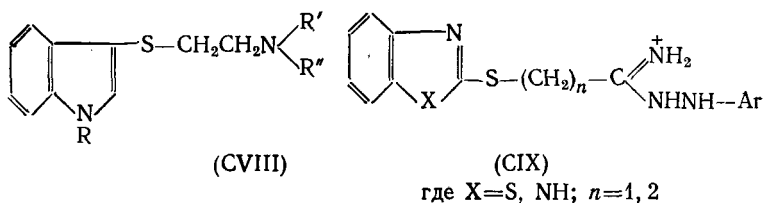
(CVII)

где R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHAc;

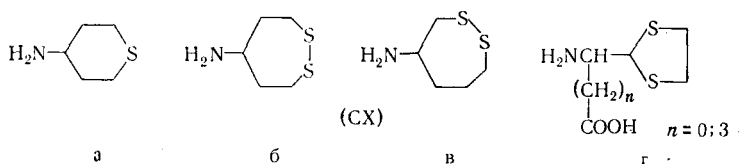
R'=R''=H, Me

Синтезировано несколько S-3-индольных производных МЭА типа (CVIII)<sup>78</sup>, где R=R'=R'' — атомы водорода или метильные группы; результаты изучения радиозащитной активности в работе не приведены.

Интересные исследования проведены Пантевым с сотр.<sup>79, 80</sup> при поиске радиопротекторов среди 2-бензазолмеркаптоацетиламинидразонов (СIX). Наиболее активным среди них оказалось бензимидазольное производное (СIX, X=NH,  $n=2$ , Арил= $p$ -MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 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)<sup>18, 81, 82</sup>; 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 высокоэффективных 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, СД<sub>50</sub>), в результате чего интервал между ними, т. е. терапевтическая широта этих веществ, увеличивается.

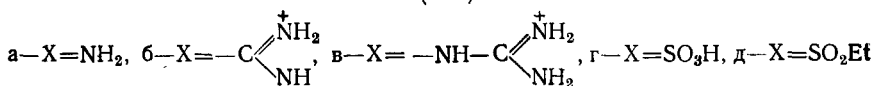
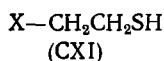
Что же касается тиольной функции в радиопротекторах этого типа, то оптимальной следует считать тиофосфорную группу и дисульфидную при внутрибрюшинном введении, дисульфидную и триазилиновую — при пероральном применении.

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-адамантилметилацетамидинодисульфид (ХСVIIIб) — при п/о.

Все накопленные за последние годы данные заставляют изменить бытующие представления<sup>3</sup> о том, что обязательным условием проявления высокой радиозащитной активности соединений аминотиольной структуры является наличие свободной аминогруппы.

Недавно Костюковский, Владимиров, Славачевская и Стрельников<sup>83</sup> показали, что без существенного снижения радиозащитной активности аминогруппа в β-меркаптоэтиламине (СXI а) может быть заменена некоторыми другими электроноакцепторными группами, например: амидинной (СXI б), гуанидинной (СXI в), сульфокислотной (СXI г), сульфонной (СXI д).



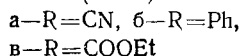
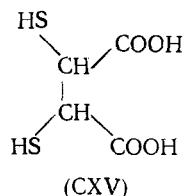
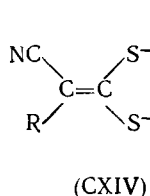
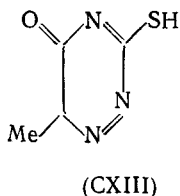
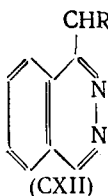
Эти авторы пришли к выводу, что радиозащитная активность соединений типа (СXI) обуславливается реакционной способностью SH-группы, которую количественно можно охарактеризовать величиной константы диссоциации ( $K_a^{\text{SH}}$ ), и что эффективные соединения этой структуры должны иметь  $\text{p}K_a^{\text{SH}}$  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

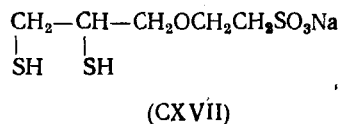
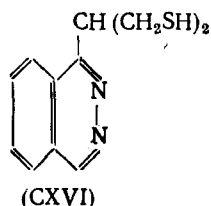
В последние годы радиопротекторы были найдены среди серусодержащих соединений неаминотиольной структуры: тиолов, тиосульфатов, сульфидов, ди- и трисульфидов, производных дитиокарбоновой кислоты, сульфоксидов, сульфонов и др.

Обнаружено, что невысокой радиозащитной активностью обладают меркаптоалкильные производные фталазина (СXII)<sup>84</sup>. Умеренную защитную активность обнаружил 3-меркаптотриазинон (СXIII)<sup>85</sup>:

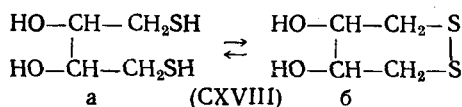


Ряд работ посвящен изучению противолучевого действия дитиолов различной структуры. Фойе<sup>86</sup> показал, что в отличие от неактивного димеркаптодицианэтилена (СXIV а), моноцианпроизводные (СXIV б, в) проявляют заметную радиозащитную активность. К небольшому повышению выживаемости облученных мышей приводило профилактическое введение мезо- и рацемической димеркаптоянтарной кислоты (СXV)<sup>87</sup>.

Сравнительно небольшой защитный эффект обнаружен в случае дитиолов (CXVI)<sup>84</sup> и (CXVII)<sup>88</sup>:

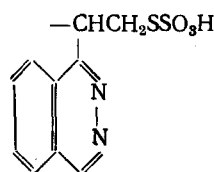
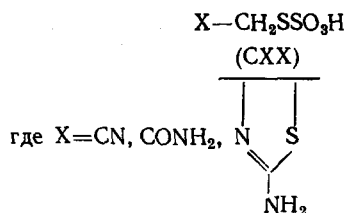
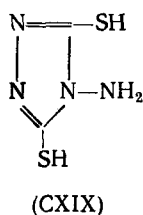


В последние годы внимание радиобиологов привлёк дитиотрэйтол (CXVIII а)<sup>89-92</sup>, существующий в окисленной циклической форме (CXVIII б), которая, по данным<sup>90</sup>, менее токсична:



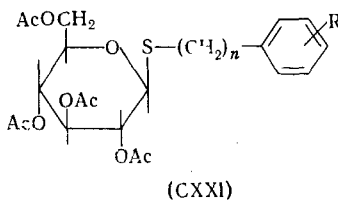
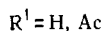
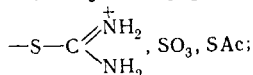
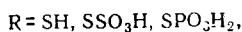
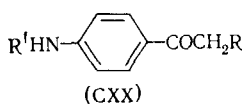
Как радиопротектор дитиотрэйтол оказался мало эффективным. Лучшие результаты получены при применении его в условиях эксперимента в качестве лечебного средства. Обнаружено<sup>91</sup>, что *D*-изомер его более активен, чем *L*-форма. Слабым радиозащитным действием обладает ди-О-ацетильное производное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

Некоторое увеличение выживаемости облученных мышей наблюдалось при применении димеркаптопроизводного аминотриазола (CXIX)<sup>93</sup>.



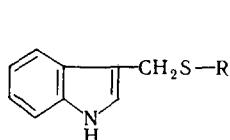
Среди различного типа соединений, содержащих остаток тиосерной кислоты (CXX), активных не обнаружено<sup>30, 79, 84</sup>.

Костюковский, Павлова и Ненарокова<sup>94</sup> показали, что в ряду *p*-амино-фенилмеркаптопроизводных (CXX) выраженным радиозащитным действием обладают тиосфосфат и соединение с *S*-ацетильной группой.

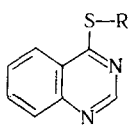


Изучен ряд соединений сульфидной структуры. Ишигуро и др.<sup>95</sup> обнаружил умеренное радиозащитное действие некоторых тиогликозидов типа (CXXI), наиболее активным из них оказалось производное с R=

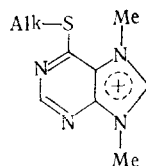
$=\text{H}$  и  $n=1-2$ . С целью поиска радиопротекторов синтезированы некоторые сульфиды с гетероциклическими и арильными радикалами следующих типов: (CXXII)<sup>96</sup>, (CXXIII)<sup>97</sup> и (CXXIV)<sup>98</sup>.



(CXXII)

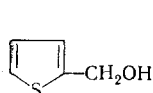


(CXXIII)

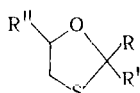


(CXXIV)


Формально к сульфидам можно отнести циклический аналог меркаптоэтанола,  $\alpha$ -оксиметилтиофен (CXXV).



(CXXV)



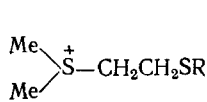
(CXXVI)

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

Обнаружено<sup>99</sup>, 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.

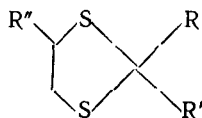
Битоун и др.<sup>100</sup> осуществили синтез 13 циклических аналогов меркаптоэтанола иного типа — оксатиолонов (CXXVI), из которых лишь 2,2-диметил-, 2,2-диметил-5-хлорметил- и спироциклогексановое производное обнаружили на мышах защитный эффект порядка 20—50%.

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



(CXXVII)

где  $R = \text{H}, \text{Ac}$



(CXXVIII)

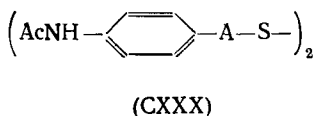
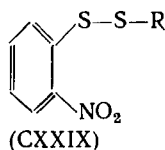
где  $R = \text{H}, \text{Me}, \text{Ar}; R' = \text{H}, \text{Me};$

$R'' = \text{H}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{Cl}$

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

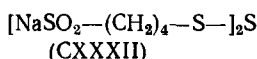
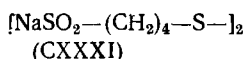
Ряд работ посвящен синтезу и изучению радиозащитной активности дисульфидов и их производных.

Отсутствие биологических данных не позволяет оценить перспективность несимметричных арилдисульфидов (CXXIX)<sup>102</sup>, дисульфидов типа (CXXX)<sup>103</sup> и дисульфидов пиримидинового ряда<sup>104</sup> как радиопротекторов:



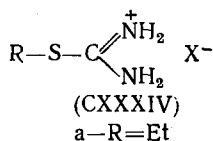
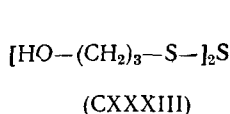
где  $\text{A}=\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CO}, \text{COCH}(\text{Me})$

Высокую радиозащитную активность в опытах на мышах показал симметричный дисульфид (CXXXI), являющийся производным бутансульфеновой кислоты<sup>29</sup>. В дозе 200  $\text{мг/кг}$  при в/б введении ( $\text{СД}_{50} = 800 \text{ мг/кг}$ ) он защищает 73% мышей, облученных абсолютно смертельной дозой ( $I_{в/б} \sim 7$ ).



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

Имеется указание<sup>105</sup>, 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 соавторов<sup>106</sup>, величина алкильного 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

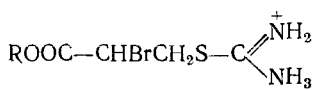
Влияние величины алкильного радикала в соединениях (CXXXIV) на их радиопротекторные свойства<sup>106</sup>

CXXXIV R	% выживаемости мышей
Me	40,0
$\alpha\text{Et}$	49,0
$n\text{-Pr}$	37,6
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	2,8
Контроль	1,8

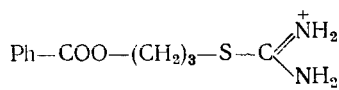
Мухин с сотр.<sup>107</sup> предположили, что в основе механизма защиты этироном лежит тканевая гипоксия. По своей эффективности в опытах как на мышах, так и на крысах, этирон, как сообщают эти авторы, значительно превосходит АЭТ.

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 рад/мин) ряд фосфорсодержащих алкилпроизводных изотиуруния<sup>108</sup>. 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*-бутилизоуруния (CXXXIV,  $R=n\text{-Bu}$ ,  $X=n\text{-BuOPHO}_2$ ) и диэтилфосфат S-этилизоуруния (CXXXIV,  $R=\text{Et}$ ,  $X=(\text{EtO})_2\text{PO}_2$ ), которые обеспечивали защиту 70–80% мышей и обнаруживали противолучевое действие на хромосомном и клеточном уровне<sup>108</sup>.

Небольшую активность показали изотиуруниевого производные  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и ее эфиров (CXXXV)<sup>62, 109</sup>, а также 3-бензоилоксипропилизотиуруний (CXXXVI)<sup>109</sup>. Неактивными оказались 2-ацилоксипропиловые и другие производные изотиуруния:

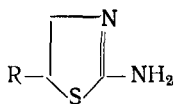


(CXXXV)

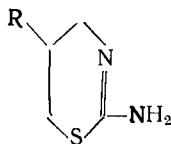
где  $R=\text{H}, \text{Et}, \text{C}_6\text{H}_{13}$ 

(CXXXVI)

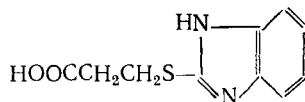
Изучено радиопротекторное действие некоторых циклических аналогов изотиуруния следующих типов: (CXXXVII) и (CXXXVIII)<sup>62, 110</sup> и (CXXXIX)<sup>79</sup>:



(CXXXVII)

где  $R=\text{H}, \text{Me}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{Br}$ 

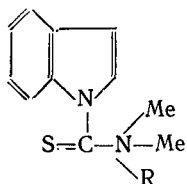
(CXXXVIII)

где  $R=\text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$ 

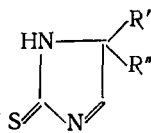
(CXXXIX)

Среди них наиболее интересные результаты получены в случае 2-аминотиазолина (CXXXVII,  $R=\text{H}$ )<sup>110</sup>, — 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 изотиуруниевым соединениям производные тиомочевины с кватернизованным атомом азота (CXL), синтезированные Тулецким и сотр.<sup>111</sup> для изучения противолучевого действия. Сюда же можно отнести циклические аналоги тиомочевины, — производные имидазола (CXLI)<sup>49, 112</sup>,



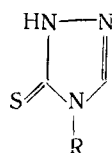
(CXL)



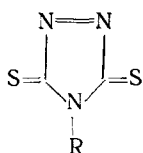
(CXLI)

триазола (CXLII и CXLIII) и тетразола (CXLIV)<sup>113</sup>, которые способны

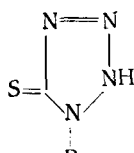
существовать в таутомерной тиольной форме:



(CXLII)



(CXLIII) R=Арил (CXLIV)



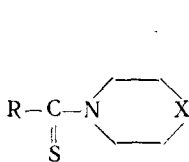
Наиболее эффективными из них оказались *p*-галонидарилтетразолтионы (CXLIV, R=*p*-Гал-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

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

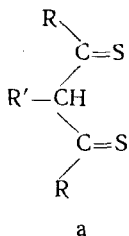
Битоун и др.<sup>114</sup> изучили противолучевое действие ряда морфолил- и пиперидилтиоамидов (CXLV) и нашли, что лишь некоторые из них обладают невысоким защитным действием. Такие же результаты получены при изучении ряда дитиоамидов типа CXLVIa); их циклические аналоги — производные 1,2-дитиолия (CXLVIб) — лишь ненамного превосходят по активности (выживаемость мышей не более 30—40%) исходные тиоамиды<sup>115</sup>.

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

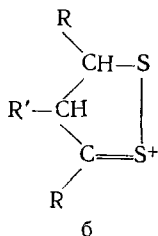
Они показали, что умеренную активность в опытах на мышах проявляют замещенные N-пиридилдитиоуксусной кислоты (CXLVII)<sup>116</sup> и их аналог (CXLVIII)<sup>93</sup>:



(CXLV)

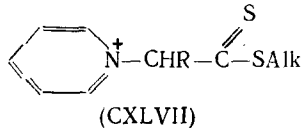


a

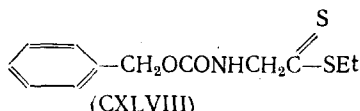


б

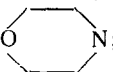
(CXLVI)



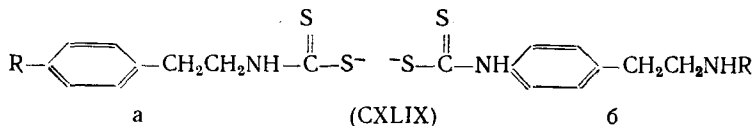
(CXLVII)



(CXLVIII)

где X=O, CH<sub>2</sub> R=MeNH, O  N; R'=H, Et

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



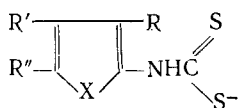
(CXLIX)

б

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

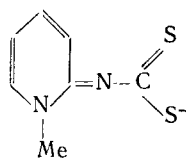


сти мышей при применении этого соединения в виде 1-метил-2-аминопиридиновой соли невысок.



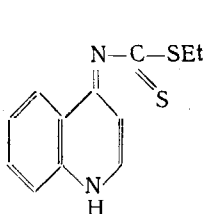
(CL)

где X=O, S;  
R=CN, COOEt;  
R'=H, Me, Ph

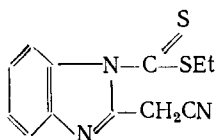


(CLI)

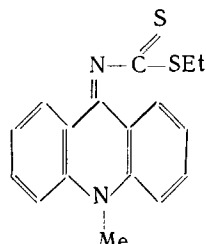
Дитиокарбаматы соответствующих 4-имино- и 1-метил-2-иминопиридинов не обладают защитной активностью. Среди дитиокарбамино-вых эфиров 4-аминохинальдина (CLII), бензимидазола (CLIII) и 10-метил-9-аминоакридина (CLIV) лишь последний показал противолучевое действие <sup>120</sup>:



(CLII)

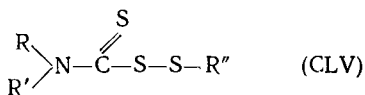


(CLIII)



(CLIV)

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



(CLV)

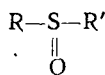
где R=R'=H, Me; R''=t-Bu, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Na  
а-R=R'=H, R''=t-Bu; б-R=R'=Me, R''=t-Bu

Тулецким и др. <sup>114, 122</sup> осуществлен синтез некоторых гетероциклических арилсульфенамидных производных, однако данные об их защитном действии отсутствуют.

Продолжались исследования по изучению радиозащитного действия диаммонийной соли амидотиофосфорной кислоты <sup>123-125</sup> и ее аналогов <sup>123</sup>, которые оказались мало или совсем не активными.

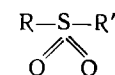
Помимо соединений двухвалентной серы в качестве радиопротекторов изучались соединения с четырех- и шестивалентной серой.

Ранее <sup>3</sup> было показано, что при общем облучении мышей защитное действие обнаруживает диметилсульфоксид (CLVIa):



(CLVI)

а-R=R'=Me

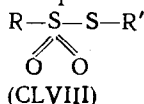


(CLVII)

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

ния: CLVI,  $R=CH_2=CH-$ ,  $R'=(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-CH=CH_2$ ; CLVI,  $R=R'=t\text{-Bu}$  и CLVII,  $R=Me$ ,  $R'=CH_2=CH-$  обнаружили среднее противолучевое действие в дозах от  $1/2$  до  $1/3$  СД<sub>50</sub>.

Неактивными оказались некоторые тиосульфаты (CLVIII)<sup>64</sup>.



где  $R=Me$ ,  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ;  $R'=\text{Alk}$ , цикло- $\text{C}_6\text{H}_{11}$

В последние годы проводилось сравнительное изучение радиозащитного действия селенистых аналогов некоторых серусодержащих радиопротекторов<sup>127-129</sup>. 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 ( $\sim 300$ ) 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.

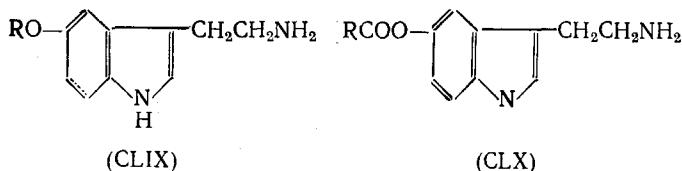
#### IV. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Как и в прошлые годы, поиски радиопротекторов в последние пять-шесть 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, Ермоненко, Шашковым, Антиповым и др.<sup>130</sup>, 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%)<sup>130</sup>.

Исследование радиозащитных свойств большого числа O-ацилпроизводных серотонина (CLX)<sup>130-133</sup>, ацильных аналогов мексамина — показало, что введение остатков насыщенных жирных кислот по фенольному гидроксилу не снижает защитного действия по сравнению с серотином или мексamiном:



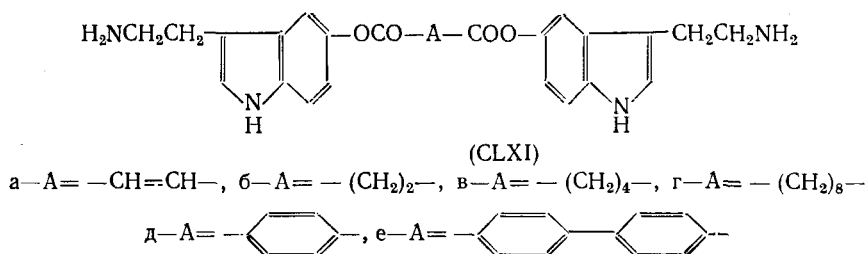
а— $R=Me$  (мексамин)

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,  $R = \text{MeNH} -$ ,  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{NH}$ ) производные.

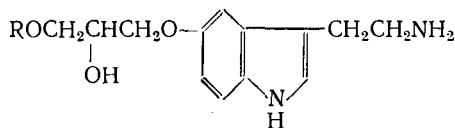
С целью поиска в ряду индолилалкиламинов радиопротекторов пролонгированного действия и активных при оральном применении был синтезирован и изучен ряд других производных серотонина. Интересные результаты получены при исследовании О-ацил-бис-5-окситриптаминов,— сложных диэфиров серотонина и дикарбоновых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



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 мексamiном 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  $I_{5/0} = 20$ . 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 и моноацильные производные, оказывают незначительный защитный эффект.

Присоединение молекулы глицерина к триптамину в пятое положение индольного кольца (CLXII а) <sup>132</sup> повышает противолучевую эффективность триптамина. Профилактическое применение данного соединения дает 60% выживаемости мышей при 92% смертности животных контрольной группы. Замена  $\gamma$ -гидроксильной на алкоксигруппу (CLXII б) не повышает противолучевых свойств, введение же оксипропильного радикала (CLXIII) приводит к потере активности. Неэффективным оказался О-глюкозид серотонина и производные 3-диалкиламино-3-дезоксиналоги 1-(индолил-3)-глицерина <sup>133</sup>.



(CLXII) а- $R = \text{H}$ , б- $R = \text{Alk}$

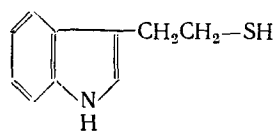
(CLXIII)  $R = \text{HO}-(\text{CH}_2)_2-$

ТАБЛИЦА 11<sup>132</sup>

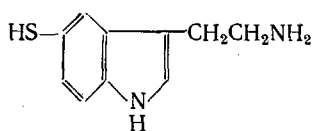
## Радиопротекторные свойства серотонина, мексамина и их аналогов (CLXI)

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

При сопоставлении радиозащитной активности в опытах при одинаковых условиях Деанович<sup>134</sup> показал, что серотонин несколько превосходит мексамин, а им обоим уступает 5-этокситриптамин (CLIX в). Он же<sup>135</sup> обнаружил, что тиольный аналог триптофола (CLXIV) и соответствующий дисульфид не дали сильного противолучевого действия, в то время как 5-меркаптотриптамин (CLXV) лишь незначительно слабее защищал мышей, чем серотонин, даже при сверхлетальной дозе облучения.

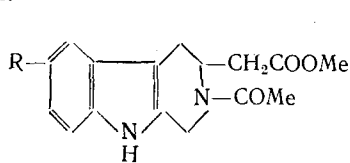


(CLXIV)

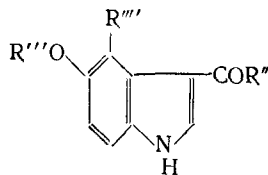


(CLXV)

Исходя из триптофола, японские авторы<sup>136</sup> синтезировали ряд соединений триптаминаминовой структуры, в том числе трициклы, например (CLXVI), однако результаты их биологических испытаний в работе не приведены.

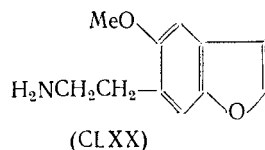
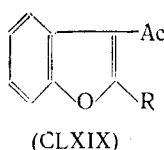
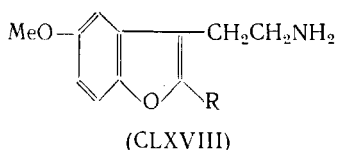


(CLXVI)



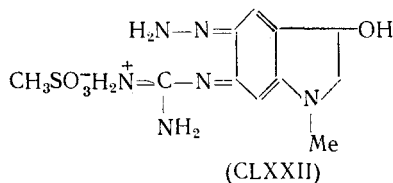
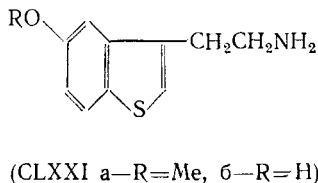
(CLXVII)

Среди большого числа ( $\sim 100$ ) изученных индольных соединений типа (CLXVII), содержащих карбонильную группу в третьем положении кольца, Шадурскому и Максименко<sup>137</sup> не удалось обнаружить веществ, которые бы защищали облученных мышей выше, чем на 20—30%. Эти же авторы и Ильюченко с сотр.<sup>138</sup> изучили радиозащитную активность некоторых типов бензофурановых соединений, изостерных индольным (CLXVIII—CLXX), — и в том числе аналог мексамина (CLXVIII).



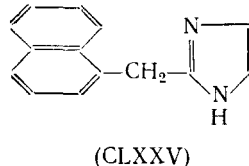
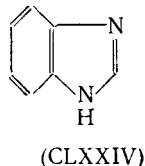
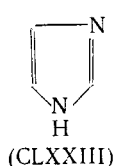
Наиболее активным среди них (40% защиты) оказалось аминоэтилбензопроизводное (CLXX)<sup>138</sup>.

Бензотиофеновый аналог мексамина (CLXXI а), по данным Деановича<sup>135</sup>, вообще не обладает противолучевым действием, тогда как изостер серотонина (CLXXI б) по эффективности близок к последнему и лишь уступает ему при сверхлетальных дозах облучения<sup>135, 136</sup>.



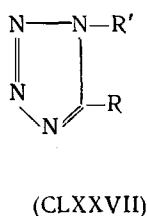
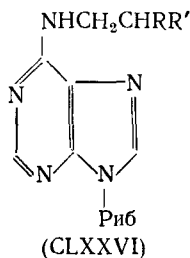
Японские авторы<sup>139, 140</sup> подробно изучили радиозащитные свойства метансульфоната моногуанилгидразона адренохрома (CLXXII), представляющего собой модификацию индолинового метаболита. Это малотоксичное соединение ( $СД_{50}=1834$  мг/кг подкожно) показывает выраженное противолучевое действие 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 производных<sup>141—143</sup>. Показано, что в дозе 350 мг/кг сам имидазол, будучи введенным в/б за 5 мин. до облучения, защищает  $\sim 80\%$  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 нафтизин<sup>143</sup>.



Опубликовано сообщение<sup>144</sup> о способности дифенилгидантоина повышать радиорезистентность мышей. Имеются указания<sup>145</sup> на высокую радиозащитную активность производных 3-оксипиридина.

Интересные результаты получены при изучении радиопротекторного действия 6-замещенных рибозидов аденина (CLXXVI)<sup>146</sup>. 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.

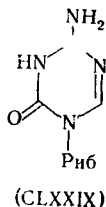
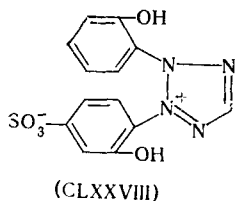


$a-R=H, R'=ClC_6H_4$ ;

$-R=NHNH_2$ ,

$R'=Ph$

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

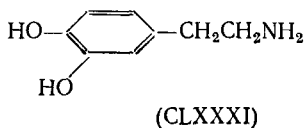
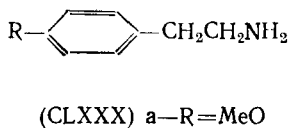


Чешские авторы<sup>147</sup> показали, что некоторые азапроизводные пиримидина в малых дозах оказывают радиозащитный эффект. Наибольшая выживаемость мышей (55%) наблюдалась в случае 5-азацитидина (CLXXIX) при введении за сутки до облучения. По мнению авторов<sup>147</sup>, защитное действие его связано с положительным влиянием на пролиферацию стволовых клеток, ответственных за репопуляцию костного мозга.

Описано радиопротекторное действие тиамина, содержащего пиримидиновый и тиазольный циклы<sup>149</sup>, производных тетрагидроптеридина<sup>149</sup> и гематопорфирина<sup>150</sup>.

## В. СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

**Аминосоединения.** Сообщено<sup>151</sup> о радиозащитном действии 1,2-пропандиамина и 2-метил-1,2-пропандиамина. Обнаружено<sup>152</sup>, что *p*-алкоксипроизводные фенилэтиламина (CLXXX) обладают противолучевой активностью, которая снижается при увеличении длины углеводородной цепи, начиная с  $C_4$ :



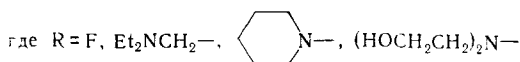
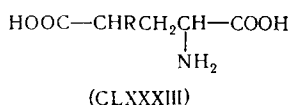
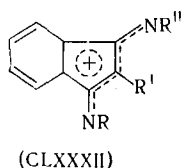
Наиболее активным из них оказался О-метилтирамин (CLXXX a), который при в/в введении в дозе 50 мг/кг давал выживаемость от 47 до 75%

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.

Ильюченко и др.<sup>153</sup> 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-додecilпроизводные тирамина (CLXXX, R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O и C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O).

Подробно исследовано профилактическое радиозащитное действие дофамина (CLXXXI) и найдено, что в дозе 100 мг/кг этот амин защищает ~60% облученных мышей<sup>154</sup>.

Соли 3-амино-1-иминоинденов-2 (CLXXXII) по данным<sup>155</sup> уменьшают генетические повреждения, вызываемые облучением у дрозофилы.



Радиозащитная активность обнаружена у некоторых γ-замещенных глутаминовой кислоты (CLXXXIII)<sup>84</sup>.

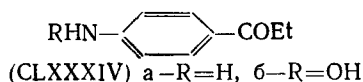
В последние годы продолжалось изучение аналогов *p*-аминопропиофенона (ПАПФ, CLXXXIV а). Показано<sup>156</sup>, что *p*-гидроксиламинопропиофенон (CLXXXIV б), возможный метаболит ПАПФ, обладает приблизительно тем же защитным эффектом, что и последний. Владимиров и др.<sup>157</sup>, изучив ряд производных аминпропио- и аминбензофенонов (см. табл. 12), показали, что противолучевое действие большинства из

ТАБЛИЦА 12

Радиопротекторные свойства аминпропио- и аминбензофенонов<sup>157</sup>

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

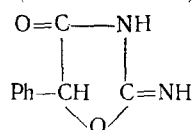
них находится в прямой зависимости от их метгемоглобинообразующей способности, для проявления которой необходимо наличие в молекуле свободной аминогруппы.



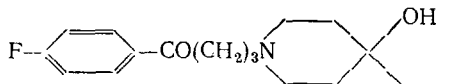
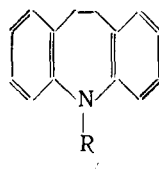
Среди этих соединений обнаружены вещества с умеренным радиозащитным действием и не вызывающие при этом у животных развития метгемоглобинемии. В табл. 12 приведены некоторые из наиболее активных соединений этого типа.

Высокую выживаемость мышей показал фенилгидразин, будучи введенным в/б мышам за 5–8 дней до облучения<sup>158</sup>.

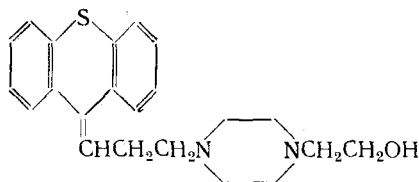
**Психотропные средства.** В этот раздел включены соединения различной химической структуры, проявляющие профилактический противолучевой эффект, и те, которые являются психотропными лекарственными препаратами. Невысокую защиту показал магниевый комплекс азоксодона (CLXXXV) — стимулятора ЦНС<sup>159</sup>. В отсутствии Mg активность резко снижается. Уран с сотр.<sup>160, 161</sup> 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 авторы<sup>162</sup> обнаружили способность увеличивать выживаемость облученных мышей у антидепрессантов имипрамина (CLXXXVII а) и тримипрамина (CLXXXVII б).



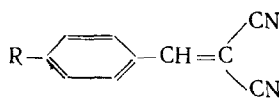
(CLXXXV)

(CLXXXVI)  
а—R=Cl, б—R=Me(CLXXXVII)  
а—R=—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>  
б—R=—CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>

По данным Локера и др.<sup>163, 164</sup>, выраженный радиозащитный эффект проявляют некоторые тимолептики фентиазиновой и тиоксантеновой структуры; из них наиболее сильное противолучевое действие найдено в случае препарата сординол (CLXXXVIII).



(CLXXXVIII)

(CLXXXIX)  
где R=H, OH, Cl

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 малонитрила (CLXXXIX) обнаружило слабое защитное действие в опытах на мышах<sup>165</sup>.

Противолучевую активность показали производные дифенилкарбинола с диметил- и диэтиламиногруппами в одном и двух бензольных кольцах<sup>166</sup> и 1-окси-2-диметилалилметиламино-4-бутилфенол<sup>167</sup>.

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



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 противолучевой 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. Э. 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. Пантев, Н. Бокова, И. Николов, В. Д. Рогозкин, М. Ф. Ёбитнева, 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. Thames, 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. Mowe, 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, 9H244П.
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. Мухно, 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. Sztanyik, 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. Pourtrain, 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. Ярцев, 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. Pourtrain, С. г. (D), 272, 2826 (1971).
55. M. J.-P. Fourneau, M. O. Efimovsky, J.-C. Gagnault, 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.<sup>41</sup>, 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, Г. М. Славачевская, В. Г. Владимиров, и др., см.<sup>53</sup>, 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. Пантев, И. Николов, И. Баев, Рентг. и радиол. (Болгария), 8, 230 (1969).
80. Т. Пантев, 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.<sup>53</sup>, стр. 33.
86. W. O. Foye, J. M. Kauffman, J. Pharm. Sci., 57, 1611 (1968).
87. F. Cigurra, Techn. Reports ser Internat. Atom. Energy Agency, 1969, № 97, 83; РЖБиол., 1970, 1С93.

88. Т. П. Константинова, С. М. Михайлович, см.<sup>41</sup>, 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. Клячкина, И. Я. Постовский и др., Юбилейная сессия, посвящ. 50-летию основания ЦНИРРИ, Ленинград, 1968, тезисы, стр. 155.  
94. Я. Л. Костюковский, Л. В. Павлова, Л. И. Ненароков, см.<sup>53</sup>, 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-Torz, Prace Komis. farm., 6, 69 (1967); РЖХим., 1968, 14Ж368.  
98. А. В. Ельцов, Х. Л. Муравич-Александр, Л. М. Ройтштейн, Г. Н. Алексеева, А. М. Русанов, см.<sup>53</sup>, 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, Pathl. Pol., 21, 215 (1970); РЖХим., 1970, 12С80.  
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. Гикавый, Э. Б. Кептя, см.<sup>41</sup>, стр. 64.  
108. Н. А. Изможеров, Ю. В. Гилев, Л. И. Мизрах, В. В. Кожевников, Е. Л. Изможерова, В. Г. Яковлев, см.<sup>41</sup>, стр. 129, 133.  
109. В. С. Шашков, В. М. Федосеев, Н. В. Горелова, М. В. Васин, М. Н. Семененко, В. С. Чурилин, 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.<sup>41</sup>, стр. 50; Г. П. Богатырев, Я. И. Лыс, В. И. Малько, 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. Русанов, 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. Mickis, 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, 121331 (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, 111 (1970).  
125. М. В. Тихомирова, В. Г. Яковлев, Р. А. Климова, см.<sup>53</sup>, стр. 46.  
126. Е. В. Арзамасцев, Е. Н. Прилежаева, К. С. Шадувский, А. В. Свиридова, Н. П. Петухова, В. И. Лаба, см.<sup>41</sup>, стр. 54.  
127. G. Colombetti, G. Falcone, Quad. «Riv. sci.», 1968, № 57, 136; РЖБиол., 1970, 12С82.  
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.<sup>41</sup>, 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. Deapović, Experiencia, 27, 1448 (1971).  
135. Z. Deapović, D. Pericic, Strahlentherapie, 140, 749 (1970).  
136. T. Hino, K. Uoji, S. Akaboshi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 18, 384 (1970).  
137. К. С. Шадувский, А. А. Максименко, Юбилейная научная конф. Ин-та мед. радиологии, г. Обнинск, 1970, тезисы, стр. 85.

138. Т. Ю. Ильющенко, 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); C. A., 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. Agniet-Delford, R. Rinaldi, C. r., (D) 275, 1575 (1972).
144. H. Levan, J. Pharm. Sci., 59, 1178 (1970).
145. Л. Д. Смирнов, Л. В. Слепухина, В. Л. Гаинцева, М. Р. Аvezова, Н. А. Андропова, Е. Б. Бурлакова, К. М. Дюмаев, см. <sup>53</sup>, 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; C. A., 74, 20102 (1971).
151. G. Ornaud, H. Fatome, S. Grander, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 29, 119 (1969); C. A., 72, 39561 (1970).
152. Г. А. Чернов, В. Г. Яшунский, Т. Г. Крылова, А. И. Романов, Д. Н. Маслин, Н. С. Володарская, Э. А. Оловянишникова, И. Д. Киселева, см. <sup>41</sup>, стр. 31; Т. Г. Крылова, Д. Н. Маслин, Н. С. Володарская, Г. А. Чернов, В. Г. Яшунский, Там же, стр. 44.
153. Т. Ю. Ильющенко, 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. <sup>41</sup>, стр. 73.
154. K. N. Prasad, M. H. V-Woet, Rad. Res., 37, 305 (1969).
155. И. Б. Моссэ, К. Г. Кудлович, Я. Ф. Фрейманис, см. <sup>53</sup>, 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., Gemeinsame Jahrestage, Tagungsber., 1968, 291; C. A., 73, 73589 (1970).
164. A. Locker, P. Weish, Experiencia, 26, 771 (1970).
165. F. Harnadi, Z. N. Kovács, Z. Dezci, T. Valgi-Nady, Acta biol. (Budapest), 19, 257 (1968).
166. Ю. В. Гилев, Н. А. Изможеров, 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, Strahlentherapie, 142, 112 (1971).