

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# РАДИОБИОЛОГИЯ

Том 24

(ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК)

6

---

МОСКВА · 1984

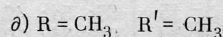
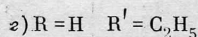
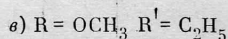
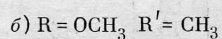
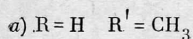
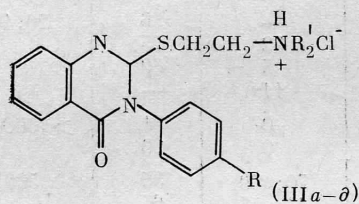
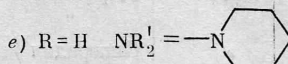
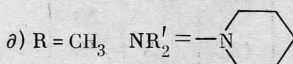
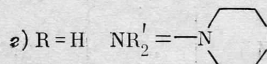
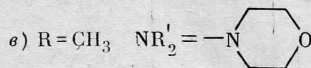
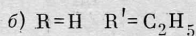
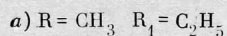
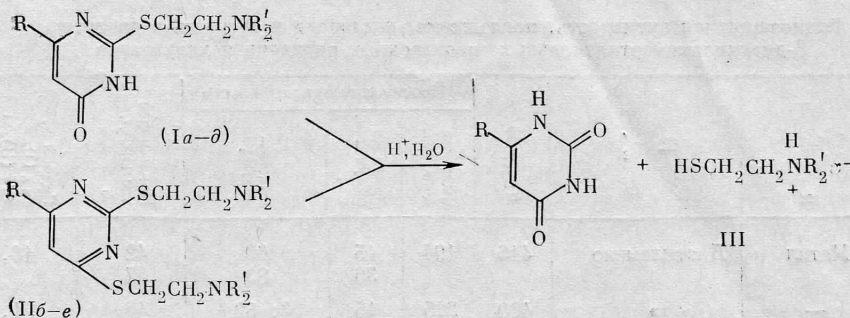
УДК 577.391; 591.133

**К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ  
ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛТИОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРИМИДИНА И ХИНАЗОЛИНА**

**ТРЕГУБЕНКО И. П., ТАРАХТИЙ Э. А., ЧИБИРЯК М. В.,  
ГОЛОМОЛЗИН Б. В., ЕГОРОВА Л. Г., БАРТЕЛЬ Л. А.**

Среди производных  $\beta$ -аминоэтилизотиурония особый интерес представляют его гетероциклические аналоги, содержащие амидиновую группировку в составе гетероциклического кольца. В работах [1—3] показано, что диалкиламиноэтилтиольные производные хиначолина и пириимидина обладают радиозащитной активностью. Поскольку эти соединения содержат третичную аминогруппу, то для объяснения их радиозащитного действия не применимы известные представления о том, что АЭТ и его простые производные реализуют свое радиозащитное действие либо путем трансгуанидирования [4], либо путем внутримолекулярного замыкания в тиадиазолины [5].

2-( $\beta$ -диалкиламиноэтил)-тиопириимидиноны-4 (I) и 2,4-бис-( $\beta$ -диалкиламиноэтил)-тиопириимидины (II), как было найдено [3], могут гидролитически расщепляться с выделением свободного диалкиламинотиола (III):



Можно было предполагать, что такой процесс, возможно, является одним из существенных звеньев в механизме радиозащитного действия соединений I и II. В связи с этим мы исследовали кинетику гидролиза, определяли скорости гидролиза и сопоставляли их с радиозащитной активностью соединений I и II (для соединений III из-за малой скорости гидролиза кинетические характеристики реакции получить не удалось).

Высокоинформативным показателем для прогнозирования выживаемости облученных животных [6], а также для выяснения механизма действия радиопротекторов является потребление кислорода организмом. Учитывая это, было изучено изменение поглощения кислорода животными под действием исследуемых веществ в сопоставлении с их радиозащитной активностью.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Вещества в виде водных растворов вводили внутривенно мышам ВА1В трехмесячного возраста в дозе, составляющей 1/2 ЛД<sub>50</sub>, найденной из кривой токсичности, в объеме 0,2 мл на 20 г веса животных, рН 6,0—7,0. Облучение проводили  $\gamma$ -лучами <sup>137</sup>Cs на аппарате «Игур-1», доза 206,4 мКл/кг — минимально абсолютно летальная, мощность дозы 0,516 мА/кг. Методика испытаний противолучевой активности подробно приведена в работах [1—3]. Потребление организмом кислорода определяли с помощью оптико-акустического газоанализатора МН-5130 [7]. По пять мышей помещали в эксикатор, включенный в замкнутую систему прибора. Записывали поглощение кислорода в течение 10 мин, повторяли замеры через 30 мин в течение 4—5 ч. Количество поглощенного кислорода в объемных процентах на 1 г веса за 1 ч рассчитывали по формуле  $x = pO_2 \cdot 6/p$ , где  $pO_2$  — разница между содержанием кислорода в воздухе и полученным в опыте,  $p$  — вес животных,  $6$  — коэффициент пересчета. Результаты, представленные в таблице, выражены в процентах от величины поглощения кислорода животным, полученной до введения ему исследуемого вещества, принятой за 100%.

В опытах по определению кинетических кривых гидролиза соединений I и II реакцию проводили в 0,3 н. растворе серной кислоты при 70°С, спектрометрическим методом определяли концентрацию исходного вещества и строили кривую изменения этой концентрации во времени. Найдено, что реакция гидролиза соединений I имеет первый порядок по исходному веществу, поэтому в качестве величины, обратной пропорциональной скорости реакции, использовано время полупревращения ( $\tau = 0,5$ ). Используя методы статистического анализа [8—10], провели оценку значимости различий в значенных величинах  $\tau_{0,5}$  (таблица). Найдено, что указанные величины различаются статистически значимо, т. е. их различия определяются разностью химической структуры

Радиозащитная активность, поглощение кислорода и скорость гидролиза  
β-диалкиламиноэтилтиольных производных пиридина и хиназолина

Препарат	R	-NR <sub>2</sub>	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Противолучевая активность			Поглощение кислорода, %	Гидролиз, τ <sub>0,5</sub> (I), τ <sub>0,1</sub> (II), мин	
				вводимая доза, мг/кг	время до облучения, мин	выживаемость, %			
Ia	Метил	Диэтиламино	416	194	15 30	60 80	42 67	18,5	
Iб	—	»	400	225	15 30 45	6; 0; 0	52 56 50	21,4	
Iв	Метил	Морфолил	395	165	15 30	45 50	46 54	18,7	
Id	»	Пиперидил	184	68	15 30	24 20	55 77	19,3	
Iг	—	Морфолил	170	69	15 30 60 90	— 32 5 11	56 75 69 —	20,4	
IIб	—	Диэтиламино	80	41	15 30	0 0	81 69	>1000	
IIв	Метил	Морфолил	274	137	15 30 60 70	70; 44; — 15	79 55 54 —	500	
IIг	—	»	266	133	15 30 60	65; 90; 20;	54; 85; 10	42 63 63	500
IIд	Метил	Пиперидил	163	109	15 30	21 0	55 55	>1000	
IIе	—	»	56	22	15 30	0 0	78 78	>1000	
IIIа	—	Диметиламино	123	54	15 30	42; 0;	8 50	42 39	—
IIIб	Метокси	»	157	59	15 30 45 60 78	0 0 75 58 15	53 34 26 26 —	—	
				78	15 30 45 60	58 75; 92; 33	— — — —	—	
IIIв	»	»	92	92	15 30	30 75	50 33	—	
IIIг	—	»	120	50	15 30	0 0	— —	—	
IIIд	Метил	»	56	56	15 30	0; 0;	17 8	45 45	—

соответствующих соединений. Соединения II гидролизуются значительно медленнее, чем I, и для них в качестве относительной меры скорости гидролиза выбраны величины времени 10%-ного превращения (τ<sub>0,1</sub>).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

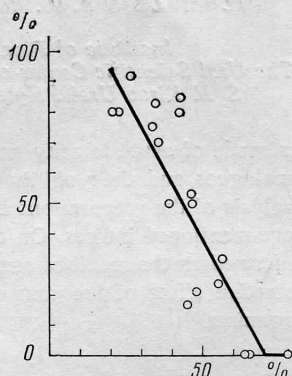
Среди производных хиназолина наибольшим защитным эффектом обладает соединение IIIб (2-(β-диэтиламиноэтил)-тио-3-п-метоксифенил-хиназолон): в зависимости от времени введения до облучения выживают 33—92% мышей (таблица). Это же соединение максимально снижает потребление кислорода — 24% от исходного ко 2-му часу после введения, защитный эффект продолжителен. Менее активные соединения IIIа (2-

( $\beta$ -диметиламиноэтил)-тио-3-фенилхиназолон-4) и IIIв (2-( $\beta$ -диэтиламиноэтил)-тио-3-п-метоксифенилхиназолон-4) в меньшей степени снижают и потребление кислорода.

Подобная же закономерность отмечается и в ряду 2-моно- и 2-4-бис-( $\beta$ -диалкиламиноэтил)-тиопиримидинов (I и II), где защитный эффект коррелирует со снижением поглощения кислорода (разным для разных соединений). Хотя не имеется строгого параллелизма между степенью снижения поглощения кислорода организмом и процентом выживания после облучения, однако корреляционный анализ данных (рисунок) указывает на существование тесной зависимости между этими параметрами в ряду исследованных веществ — коэффициент корреляции составляет  $-0,87$ . Из приведенных в таблице данных видно, что как в ряду моно-, так и бис-гетероциклических диалкиламиноэтилтиольных производных

Зависимость радиозащитной активности препаратов от степени снижения потребления кислорода организмом

По оси абсцисс — поглощение кислорода, %; по оси ординат — выживание, %. Уравнение линейной регрессии для прямой  $y = -1,87x + 132,19$ ;  $r = -0,87$



(I и II) с уменьшением скорости гидролиза (увеличение времени  $\tau_{0,5}$  и  $\tau_{0,1}$ ) наблюдается снижение противолучевой активности веществ. Несмотря на различие в механизме гидролиза и абсолютных скоростях его *in vitro*, наблюдаемая закономерность подтверждает предположение о том, что гидролитический распад гетероциклических диалкиламиноэтилтиольных производных идет с образованием свободного аминотиола, который вносит свой вклад в механизм противолучевого действия этих веществ.

Таким образом, показана прямая зависимость между степенью снижения поглощения кислорода организмом и противолучевой активностью для некоторых из исследованных в работе диалкиламиноэтилтиольных производных пиримидина и хиначолина. Показатель поглощения кислорода организмом может быть использован как один из тестов для прогнозирования величины противолучевой активности веществ этого ряда. Найдено соответствие между скоростью гидролитического расщепления изученных соединений с образованием свободного аминотиола и противолучевой активностью, что позволяет сделать вывод о значимости такого распада в механизме противолучевого действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трегубенко И. П., Голомолзин Б. В., Постовский И. Я., Филякова В. И., Тарахтий Э. А. В сб.: Органический синтез и биологическая активность. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 3—13.
2. Голомолзин Б. В., Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Расина Л. Н., Тихонова О. Н. Там же, с. 14—23.
3. Голомолзин Б. В., Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Перова Н. М. Химико-фармацевт. журн., 1984, т. 18, № 9, с.
4. Doherty D., Shapira R., Burnett W. J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, № 18, p. 5667—5678.
5. Мандругин А. А., Федосеев В. М., Тарасенко А. Г., Чурилин В. С. В сб.: Механизмы природной и модифицированной радиочувствительности. М.: Изд-во МГУ, 1977, с. 58—65.
6. Плющев А. К., Чехонадский Н. А., Макаров В. П. Радиобиология, 1973, т. XIII, вып. 6, с. 893—897.
7. Добринский Л. Н., Кряжмский Ф. В., Малофеев Ю. М. Информационные материалы. Свердловск: ИЭРиЖ УНЦ АН СССР, 1978, с. 17.

8. Доерфель К. Статистика в аналитической химии, М.: Мир, 1969, с. 176—180.
9. Коробков В. И., Лукьянов В. Б. Методы приготовления препаратов и обработка результатов измерений радиоактивности. М.: Атомиздат, 1973, с. 166—173.
10. Закс Л. Статистическое оценивание, М.: Статистика, 1976, с. 248—252.

Институт экологии растений  
и животных УНЦ АН СССР,  
Уральский политехнический институт  
им. С. М. Кирова, Свердловск

Поступила в редакцию  
20.II.1984

**ON THE MECHANISM OF ACTION OF DIALKYL  
AMINOETHYL THIOL DERIVATIVES OF PYRIMIDINE  
AND QUINAZOLINE**

**TREGUBENKO I. P., TARAKHTYI E. A., CHIBIRYAK M. V.,  
GOLOMOLZIN B. V., EGOROVA L. G., BARTEL' L. A.**

*Institute of Plant and Animal Ecology,  
The Ural Scientific Center of the USSR Academy of Sciences;  
S. M Kirov Ural Polytechnical Institute, Sverdlovsk*

A study was made of acute toxicity and radioprotective efficiency of some heterocyclic isothiuronium analogues and their ability to change the oxygen uptake by the organism. The rate of hydrolysis of the preparations in vitro was determined. A correlation was found between the above-mentioned indices. On the basis of the data obtained it was concluded that aminothiols, formed as the result of enzymic digestion in the organism, were responsible for the radioprotective effect of the compounds under study since they reduced the oxygen uptake by the organism.