

Для изученного ряда соединений наблюдается проявление ингибирования вируса осповакцины средней и слабой степени активности (табл. 2). Введение в молекулу ДБК фрагмента триазола и хиназолина приводит к проявлению слабой противовирусной активности в отношении вируса ве-зикулярного стоматита (IIa) и вируса гриппа (Va) соответственно. Остальные исследованные вещества противовирусными свойствами в проведенных экспериментах не обладали.

## S U M M A R Y

Novel dibenzo-18-crown-6 derivatives containing fragments of azoles, azines and azepines were synthesized. The structures of the resultants were established by analytical physicochemical methods. The compounds in the series in question were demonstrated to inhibit vaccinia, vesicular stomatitis, and influenza viruses possessing moderate or weak activity.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Богатский А. В. // Биорган. химия. — 1983. — Т. 9, № 11. — С. 1445—1482.
2. Вотяков В. И., Бореко Е. И., Владыко Г. В. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений: (Метод. рекомендации). — Минск, 1986.
3. Иванов Э. И., Богатский А. В., Полищук А. А. // Укр. хим. журн. — 1986. — Т. 52. — С. 197—200.
4. Shchori E., Jagur-Grodzinski J., Shporer M. // J. Amer. chem. Soc. — 1973. — Vol. 95, N 12. — P. 3842—3846.
5. Walsh D. A. The synthesis of 2-aminobenzophenones, Rev. — 1980. — P. 677—688.

Поступила 26.03.87

◆ УДК 615.849.1.015.25.076.9

*Б. В. Голомолзин, Э. А. Тарахтий, И. П. Трегубенко, Г. А. Рязанова, Ф. П. Сидельковская, В. А. Пономаренко, М. М. Власова*

### **РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ПИРРОЛИДОНСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ S-АМИНОАЛКИЛИЗОТИОМОЧЕВИН**

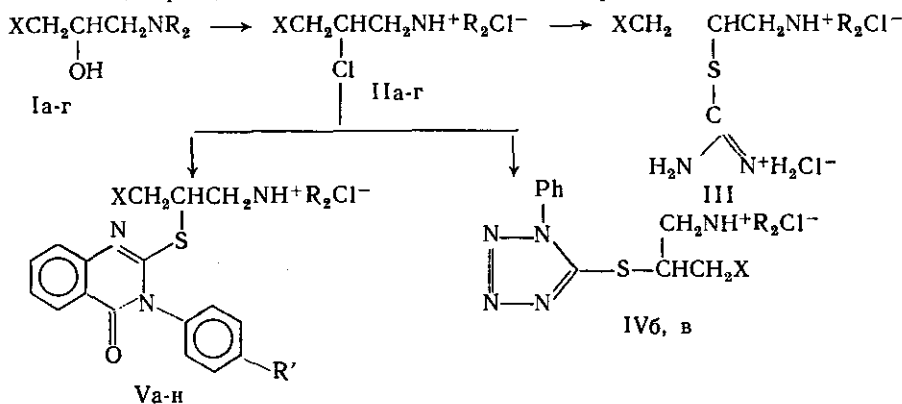
Уральский политехнический институт им. С. М. Кирова, Институт экологии растений и животных УНЦ АН СССР, Свердловск, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

В работах [1, 2, 4, 5] сообщалось о синтезе, изучении радиозащитной активности и некоторых сторон механизма радиозащитного действия аминоклильных производных пиримидина и хиназолина — гетероциклических аналогов S-аминоалкилизотиомочевин. Соединения этого ряда обладают радиозащитной активностью, связанной с уменьшением потребления организмом кислорода; в механизме их радиозащитного действия значимым является гидролитический распад с выделением свободного аминоклила. Представляло интерес изучить радиозащитные свойства гетероциклических аналогов изотиомочевин, содержащих остаток пирролидона. Особые физико-химические свойства последнего — сочетание гидрофильности и липофильности — могли увеличить биологическую доступность веществ и положительно сказаться на их биологической активности.

Действием тионилхлорида на пирролидонсодержащие аминоклипы I получены гидрохлориды 1-N-пирролидонил-2-хлор-3-диалкиламинопропанов (II). Последние использованы для алкилирования тиоамидов: при кипячении IIб с тиомочевинной в этаноле выделена изотиурониевая соль (III), а в реакциях II с гетероциклическими тиоамидами получены пирролидонсодержащие диалкиламинопропилтиопроизводные тетразола (IV) и хиназолина (V).

Соединения V способны к гидролизу, что показано на примере соединения Vг: при кипячении его в водном растворе HCl был выделен 3-фенилхиназолиндион-2,4; второй продукт гидролиза — 1-N-пирролидонил-2-меркапто-3-пиперидинопропан — был обнаружен в реакционной массе цветной

реакцией на меркаптогруппу. Строение продуктов гидролиза доказывает S-алкильную структуру соединения Vg, аналогичное строение всех соединений V подтверждается сходством их УФ-спектров.



R = Et (Ia, IIa, Va, Vb, Vg, Vd, Ve, Vж), NR<sub>2</sub> = пиперидино (Iб, IIб, III, IVб, Vг, Vд, Ve, Vж), NR<sub>2</sub> = морфолино (Iв, IIв, IVв, Vз, Vi, Vк, Vл), NR<sub>2</sub> = гексаметиленимино (Iг, IIг, Vм, Vн), (R' = H (Va, Vг, Vз, Vм) R' = Me (Vб, Vд, Vi, Vн), R' = Cl (Vв, Ve, Vк), R' = OMe (Vж, Vл), X = N-пирролидон-2-ил.

Изучены токсичность и радиозащитное действие соединений III, IV, V. Токсичность их не однотипна: III при введении животным вызывало кратковременное беспокойство, увеличение двигательной активности, IV — адинамию, V — длительные тонические судороги (исключая Vг. и Vз, для которых токсические дозы не были достигнуты, отмечено лишь угнетение животных). Для Vд и Ve кривая токсичности не получена из-за незначительного диапазона между максимально переносимой и абсолютно летальной дозами.

Изотиуруниевое производное III радиозащитной активности не проявило, но его гетероциклические аналоги IV и V, содержащие амидиновую группу в составе гетероциклического кольца, показали более важные результаты. Тетразольные производные IV при меньшей, чем у III, токсичности (0,6—0,9 ммоль/кг против 0,4 ммоль/кг) дают отчетливый радиозащитный эффект (25—40 % выживания животных). Соединения V, введенные внутривентриально (все, за исключением Vi-л), имеют токсические дозы в пределах 0,2—0,4 ммоль/кг; по убыванию токсичности их можно расположить в следующем порядке: NR<sub>2</sub> = пиперидино > диэтиламино > гексаметиленимино; R' = H > CH<sub>3</sub> > Cl > OCH<sub>3</sub>. По величине радиозащитной активности выделяется соединение Vг, дающее выраженный эффект — до 75% выживания облученных животных. Активность остальных соединений V незначительна, сопоставление различных производных позволяет заключить, что в зависимости от структуры соединения и его радиозащитной активности оптимальными являются заместители NR<sub>2</sub> = пиперидино и R' = H.

Соединения V и 2-диалкиламиноэтилтио-3-арилхиназоны-4 (аналоги V, не содержащие пирролидинового остатка) [1] имеют в среднем близкие величины токсических доз и радиозащитной активности.

#### Экспериментальная химическая часть

Индивидуальность веществ контролировали методом ТСХ на пластинах Silufof в системе бутанол — вода — AcOH, 2:2:1. УФ-спектры сняты на приборе «Spectord UV VIS» (ГДР) в водных растворах с концентрацией веществ 1·10<sup>-3</sup> М.

**Гидрохлориды** 1-N-пирролидонил-2-хлор-3-диалкиламинопропанов (IIa-g). 35 ммоль соединения Ia-g (получены по [3]) растворяют в 50 мл CHCl<sub>3</sub>, добавляют в течение 15 мин 4 мл SOCl<sub>2</sub> при 20 °С. Выдерживают при 20 °С в течение 1 сут и отгоняют CHCl<sub>3</sub>, получая в остатке продукты II. Соединения IIб, г — твердые осадки, кристаллизуют из ацетона (табл. 1); IIа, в — некристаллизующиеся вязкие жидкости, используемые дальше без очистки.

**Дигидрохлорид** (1-N-пирролидонил-3-пиперидино)пропил-2-изотиуруния (III). 0,8 г (10 ммоль) тиомочевины и 1,4 г (10 ммоль) IIб кипятят в 30 мл абс. этанола в течение 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок III отфильтровывают и еще раз кристаллизуют из абсолютного этанола (см. табл. 1).

## Соединения IIб, г, III, IVб, в, Va-н

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %					Брутто-формула	Вычислено, %				
			C	H	N	S	Cl		C	H	N	S	Cl
IIб	75	198—200	51,3	7,9	10,2	—	25,2	$C_{12}H_{22}Cl_2N_2O$	51,3	7,8	10,0	—	25,3
IIг	65	152—3	52,7	8,3	9,2	—	24,3	$C_{13}H_{24}Cl_2N_2O$	52,9	8,1	9,5	—	24,1
III	80	151—2	43,5	7,4	—	9,1	19,9	$C_{13}H_{26}Cl_2N_4OS$	43,7	7,3	—	9,0	19,9
IVб	50	177—8	54,4	6,5	—	7,7	9,0	$C_{19}H_{27}ClN_6OS$	54,0	6,4	19,9	7,6	8,4
IVв	45	194—6	50,7	6,1	19,4	7,6	8,8	$C_{18}H_{26}ClN_6O_2S$	50,9	5,9	19,8	7,5	8,4
Va	40	182—3	61,6	6,2	11,4	6,3	7,7	$C_{25}H_{31}ClN_4O_2S$	61,7	6,4	11,5	6,6	7,3
Vб	45	138—9	60,3	6,6	11,0	6,2	7,2	$C_{26}H_{35}ClN_4O_3$	60,2	6,7	10,8	6,2	6,9
Vв	40	180—1	57,7	5,7	10,7	6,0	13,2	$C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_2S$	57,6	5,8	10,8	6,1	13,6
Vг	55	218—9	62,4	6,2	11,1	6,3	7,2	$C_{26}H_{31}ClN_4O_2S$	62,6	6,2	11,2	6,4	7,2
Vд	55	223—4	62,5	6,4	10,7	6,3	7,3	$C_{27}H_{33}ClN_4O_2S$	63,0	6,4	10,9	6,2	7,0
Ve	60	210—11	58,2	5,7	10,4	6,0	13,3	$C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_2S$	58,5	5,6	10,5	6,0	13,3
Vж	40	153—5	61,7	6,5	10,6	6,0	7,0	$C_{27}H_{33}ClN_4O_3S$	61,8	6,2	10,6	6,0	6,7
Vз	60	217—8	59,9	5,9	11,4	6,4	7,2	$C_{25}H_{29}ClN_4O_3S$	59,9	5,8	11,2	6,4	7,1
Vи	60	208—10	60,4	6,1	10,8	6,3	7,2	$C_{26}H_{31}ClN_4O_3S$	60,6	6,0	10,9	6,2	6,9
Vк	55	208—9	56,3	5,5	—	5,9	13,1	$C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_3S$	56,1	5,3	10,5	6,0	13,3
Vл	45	211—3	59,1	6,0	10,3	5,9	6,9	$C_{28}H_{31}ClN_4O_4S$	58,8	5,8	10,6	6,0	6,7
Vм	55	221—3	63,5	6,3	11,1	6,1	7,2	$C_{27}H_{33}ClN_4O_2S$	63,2	6,4	10,9	6,2	6,9
Vн	60	222—4	63,3	6,5	10,5	5,9	6,9	$C_{28}H_{35}ClN_4O_2S$	63,8	6,5	10,6	6,1	6,7

**Гидрохлориды 1-фенил-5-(1-N-пирролидонил-3-циклоалкилениминопропил-2)тиотетразолов (IVб, в).** К раствору 3,5 г (20 ммоль) 1-фенилтетразолинтиона-5 и 3 г (60 ммоль) NaOH в 50 мл воды добавляли раствор 20 ммоль IIб, в в 50 мл воды, перемешивают при 20 °С в течение 12 ч. Выпавший осадок основания IV отфильтровывают, сушат, растворяют в 75 мл бензола и пропускают через раствор газообразный HCl до насыщения. Выпавший осадок IVб, в отфильтровывают и кристаллизуют из этанола (см. табл. 1).

**Гидрохлориды 2-(1-N-пирролидонил-3-диалкиламинопропил-2)тио-3-арилхинозолонов-4 (Va-н).** 20 ммоль 2-тио-3-арилхинозолона-4 (получены по [1]) смешивают с 16 г (160 ммоль) безводного  $Na_2CO_3$ , добавляют 200 мл ацетона и раствор 20 ммоль IIа-г в 25 мл воды. Кипятят реакционную массу в течение 12 ч, фильтруют и отгоняют ацетон. Остаток — основание V — кристаллизуют из смеси бензол — петролейный эфир 1:4, растворяют в 50 мл бензола и пропускают через раствор газообразный HCl. Выпавший осадок Va-н отфильтровывают и кристаллизуют из этанола (см. табл. 1). УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 228—232, 29,4—36,9; 276—278, 12,0—14,0; 316, 3,75—4,35.

## Экспериментальная биологическая часть

Испытания токсичности и радиозащитной активности соединений проводили на мышцах-самцах линии BALB 3—4 месячного возраста. Вещества вводили внутривентриально или перорально из расчета 0,2 мл жидкости на 20 г массы животного. В случае ограниченной растворимости (Vг, з) брали максимально возможное количество вещества за счет увеличения объема раствора. Нерастворимые соединения (Vi-л) вводили только перорально, при этом для создания равномерной концентрации суспензию размешивали на магнитной мешалке.

Токсичность оценивали по реакции животных на введение вещества и по их гибели в течение 3 дней (наблюдали в течение 7 дней). Обработывая полученные данные пробит-методом, вычисляли  $LD_{16, 50, 84}$ .

Радиозащитную активность оценивали по 30-дневной выживаемости животных, облученных минимальной летальной дозой (208,98 мКл/кг) гамма-излучения Cs-137 (мощность дозы 0,51 мА/кг) на установке «Игур». Вещества вводили за 10—60 мин до облучения в дозе, равной  $1/2$  от  $LD_{16}$  или  $1/2$  от максимально переносимой для веществ, кривая токсичности которых не получена. На каждый временной срок использовано 20—40 мышей. Облучение подопытных и контрольных животных проводили в одной посадке. Контрольные животные получали физиологический раствор. Данные контроля объединены для всех веществ и составляют 3,9% выживаемости (табл. 2).

## SUMMARY

Alkylation of appropriate heterocyclic thioamides with 1-N-pyrrolidonyl-2-chloro-3-dialkylaminopropanes yielded 2-(1-N-pyrrolidonyl-3-dialkylaminopropyl-2)thio-3-arylquinazolones-4 and 1-phenyl-5-(1-N-pyrrolidonyl-3-dialkylaminopropyl-2)thiotetrazoles. Biologically, the resultants were evaluated for toxicity and radioprotective activity.

## Радиозащитная активность соединений III, IV, V

Соединение	Токсичность LD <sub>50</sub> , мг/кг	Доза вещества, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Выживаемость, %	СПЖ, сут	Число животных в опыте
III	152,4	47,5	15	5,0	11,3	40
		47,5	30	0	11,1	41
		96,6*	30	5,0	10,1	20
IVб	252,2	110,0	30	26,3	12,8	19
		110,0	60	40,0	14,3	20
IVв	391,8	174,2	15	40,0	9,0	40
		174,2	30	37,5	9,5	40
Va	102,3	174,2	60	25,0	16,3	20
		45,8	10	10,5	11,3	19
		45,8	15	12,5	13,4	16
Vб	137,3	45,8	30	20,0	11,4	40
		45,8	60	0	9,2	20
		54,1	15	0	7,5	16
Vв	230,0	54,1	30	0	8,3	20
		96,5	15	5,3	9,8	19
Vг	150**	96,5	30	5,0	10,9	20
		150,0	15	75,0	11,4	40
Vд	128 > LD <sub>50</sub> > 103	150,0	30	42,5	9,8	40
		150,0*	30	5,0	8,5	20
		51,3	15	22,8	14,1	39
Ve	160 > LD <sub>50</sub> > 133	51,3	30	0	12,2	39
		102,6*	30	0	9,4	20
		53,3	15	32,1	11,4	39
Vж	214,0	53,3	30	25,0	11,5	40
		53,3	60	0	13,1	20
		106,6*	30	5,0	9,7	20
Vз	150,1**	79,4	15	0	10,5	20
		79,4	30	9,5	12,4	42
		79,4	60	9,5	10,8	21
Vu	882,8*	50,1	15	0	9,5	17
		50,1	30	0	11,0	9
		75,2	15	20,0	11,5	20
		75,2	30	0	10,7	20
		751,6*	15	10,5	9,8	10
Vк	1412,4*	751,6	30	0	11,6	19
		381,2*	30	1,7	7,9	58
		381,2	45	0	10,1	19
Vл	676,6*	381,2	60	8,5	9,3	47
		535,5*	15	20,0	6,6	20
Vm	224,7	535,5	30	0	7,4	20
		185,9*	15	5,3	8,0	19
		185,9	30	16,7	12,8	18
Vн	228,8	95,1*	30	0	9,3	20
		89,8	15	0	10,4	15
Контроль	—	89,8	30	0	12,1	19
		105,4	15	5,0	7,7	20
		105,4	30	0	7,1	20
		527,1*	50	0		18
Контроль	—	Физиологический раствор		3,9	7,2	648

\* Пероральное введение.

\*\* Токсические дозы не достигнуты.

The comparative analysis of the findings with those on the similar compounds containing no pyrrolidone residue has shown that the latter fails to affect the toxicity and radioprotective activity of the agent.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голомолзин Б. В., Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А. и др. // Органический синтез и биологическая активность. — Свердловск, 1978. — С. 14—23.

2. Голомолзин Б. В., Тарахтий Э. А., Трегубенко И. П. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 9. — С. 1082—1086.
3. Сидельковская Ф. П., Зеленская М. Г., Мухитдинова Н. А. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1968. — № 2. — С. 212—214.
4. Трегубенко И. П., Голомолзин Б. В., Постовский И. Я. и др. // Органический синтез и биологическая активность. — Свердловск, 1978. — С. 3—13.
5. Трегубенко И. П., Тарахтий Э. А., Чибиряк М. В. и др. // Радиобиология. — 1984. — Т. 24, № 6, — С. 838—842.

Поступила 02.03.87

## Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

---

◆ УДК 615.31:547.963.32].012.1

*Л. Н. Бейгельман, С. Н. Михайлов*

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНОСАХАРИДОВ В СИНТЕЗЕ НУКЛЕОЗИДОВ (ЧАСТЬ I)

Институт молекулярной биологии АН СССР, Москва

Бурный прогресс химии компонентов нуклеиновых кислот (КНК), наблюдаемый в последнее время, вызван в первую очередь двумя причинами. Во-первых, потребность в новых инструментах исследования в биохимии НК ускорила развитие методов синтеза новых аналогов нуклеозидов и нуклеотидов. В то же время успехи молекулярной биологии создали предпосылки для целенаправленного поиска противовирусных и противоопухолевых средств в ряду КНК и их аналогов, а последние достижения в этой области еще более стимулировали синтетические исследования по химии аналогов нуклеозидов\*.

В появившихся в последнее время обзорах детально рассмотрена модификация углеводного [62] и гетероциклического [7, 61, 85, 94] фрагментов нуклеозидов. Структура и механизм действия КНК и их аналогов — ингибиторов нуклеинового обмена детально рассмотрены в отечественной монографии [10]. Две монографии [92, 93] исчерпывающе охватывают биохимию нуклеозидных антибиотиков; синтетические аспекты этой области рассмотрены в обзорах [17, 70].

Структура самого объекта диктует направления развития химии нуклеозидов: это модификация углеводного и гетероциклического фрагментов. В настоящем обзоре рассмотрены методы синтеза нуклеозидов с модифицированными рибофуранозными остатками. Аналоги нуклеозидов, получаемые гликозилированием легкодоступных природных моносахаридов, не включены в обзор, поскольку их синтез рассмотрен в отечественной монографии [6].

Следует отметить, что методологически химия нуклеозидов, модифицированных в углеводном фрагменте, развивалась и развивается по двум направлениям: это, во-первых, синтез модифицированного углеводного компонента с последующим созданием гликозидной связи; во-вторых, направленная модификация углеводной части природных нуклеозидов. Каждый из указанных подходов обладает своими достоинствами и недостатками, причем некоторые из них независимо от конкретной задачи имеют общий характер.

\* Условные обозначения: Ura — урацил-1-ил, Cyt — цитозин-1-ил, Ade — аденин-9-ил, Gua — гуанин-9-ил, Bu — бутил, Ac — ацетил, Bz — бензоил, Ms — метансульфонил, Ts — *p*-толуолсульфонил, Bzl — бензил, Tl — 4-метилбензоил, Tr — тритил, MMTg — монометокситритил, DMTg — диметокситритил, TBDMS — трет-бутилдиметилсилил.