

УДК 547.518

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ИЗОТИОМОЧЕВИН

Т.П. Трофимова, О.Н. Зефирова, А.А. Мандругин, Я.И. Лыс, А.Н. Пушин*, А.Н. Прошин*, С.Я. Проскураков**, В.М. Федосеев

(кафедра радиохимии, кафедра физической химии; e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru)

В работе представлен синтез фокусированной библиотеки соединений с потенциальной ингибирующей активностью по отношению к синтезу оксида азота на основе 2-амино-2-тиазолина и 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина.

Ключевые слова: радиопротекторы, меченые соединения, ингибиторы NO-синтазы.

Поиск соединений, защищающих организм человека от действия ионизирующего излучения, – одна из актуальных задач, решением которой интенсивно занимаются на кафедре радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Известно, что облучение организма млекопитающих приводит к образованию в нем большого количества свободных радикалов. Изменение уровня содержания в органах и тканях такого радикала, как оксид азота (NO[•]), влечет за собой появление целого ряда патологических состояний – септического шока, экстремальной гипотензии, сердечно-сосудистого коллапса и др. [1]. В последние годы в литературе появились убедительные свидетельства того, что ингибиторы синтеза оксида азота могут выступать в качестве эффективных радиопротекторных средств [2, 3] (молекулярной мишенью действия таких веществ является фермент NO-синтаза).

С 2000 г. в лаборатории радионуклидов и меченых соединений кафедры радиохимии совместно с

Медицинским радиологическим научным центром РАМН и другими организациями проводятся работы по созданию химических веществ для терапии экстремальных состояний, вызванных радиационным поражением. В рамках этих исследований было показано, что известные ингибиторы NO-синтазы 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин и 2-амино-2-тиазолин, строение которых представлено на рис. 1, проявляют заметный радиозащитный эффект [4, 5].

Цель настоящей работы – направленный синтез фокусированной библиотеки веществ, состоящей из аналогов соединений **1** и **2**, для последующей оценки их способности влиять на выработку оксида азота *in vivo*.

Нами были выбраны четыре типа модификаций базовых структур (схема 1). Первый тип (**3–7**) представляет собой производные **1**, содержащие один алкильный или бензильный заместитель в аминогруппе, второй тип (**8–10**) – ацильные аналоги **1**, третий тип (**11–13**) – структурная вариация соединений **1** и **2** с заменой аминогруппы на карбонильный фрагмент, четвертый тип (**14–18**) – аналоги **2**, содержащие заместитель в положении **5** или **2** и **5**.

Соединения **3–6** синтезированы в виде гидробромидов по модифицированной методике [6] из 3-бромпропиламина и соответствующих изотиоцианатов. Структура **7** получена циклизацией N-бензил-N'-3-метоксипропилтиомочевины в присутствии бромистоводородной кислоты. Соединения **8–10** синтезировали, ацилируя гидробромид тиазина **1** ангидридами или хлорангидридами кислот [7].

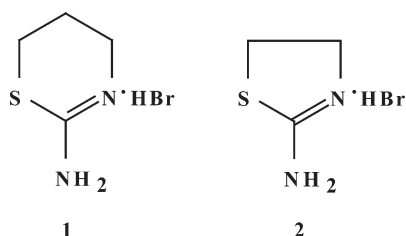


Рис. 1. 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (**1**) и 2-амино-2-тиазолин (**2**)

*Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук, Московская область, г. Черноголовка; **Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр Российской Академии медицинских наук, г. Обнинск.

Схема 1

Фокусированная библиотека потенциальных ингибиторов NO-синтазы

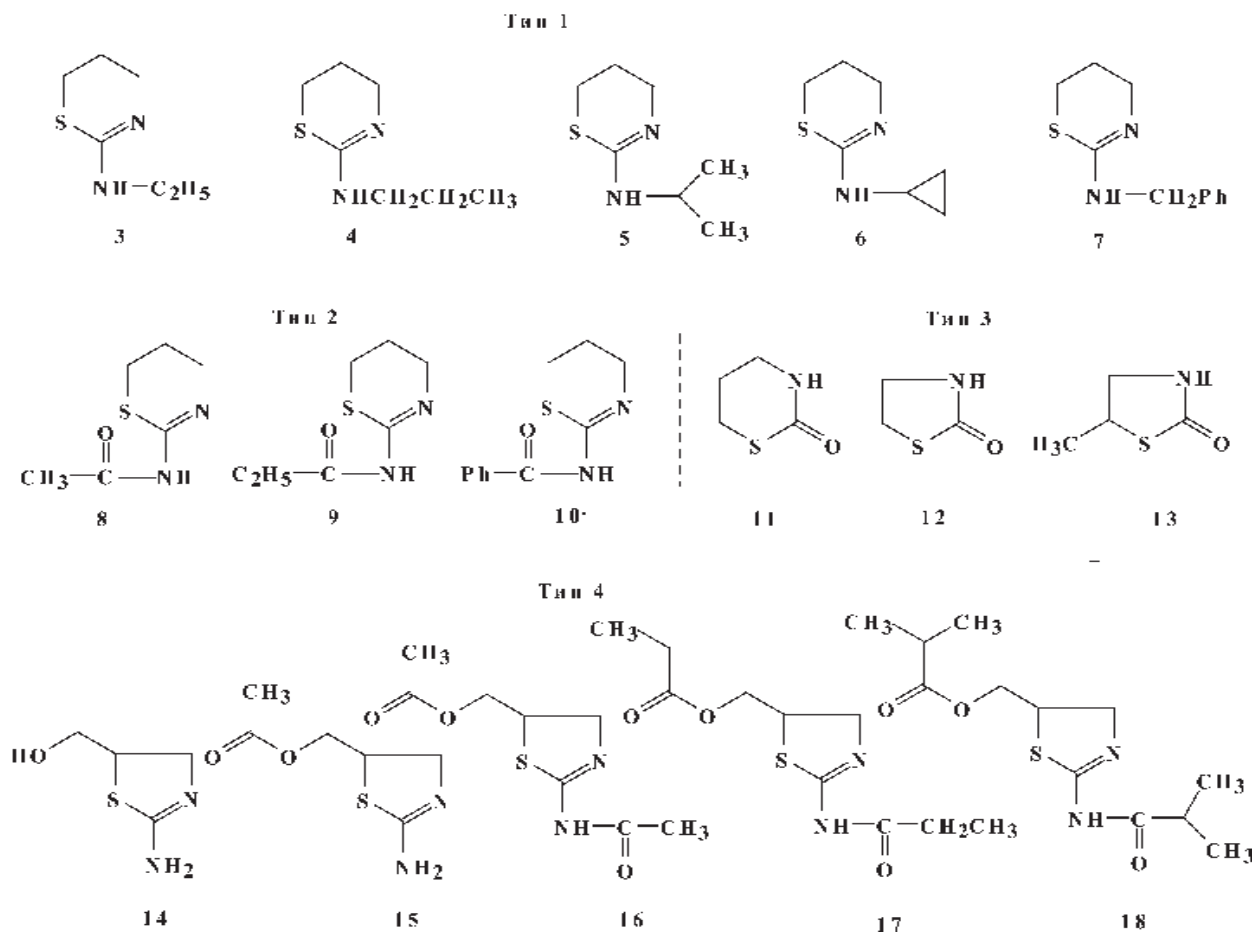
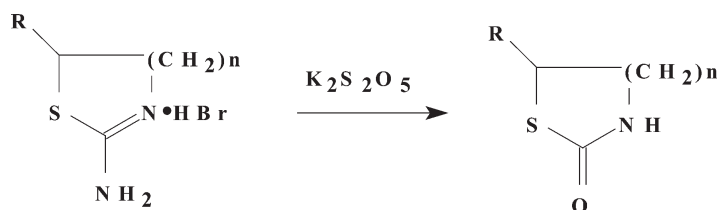


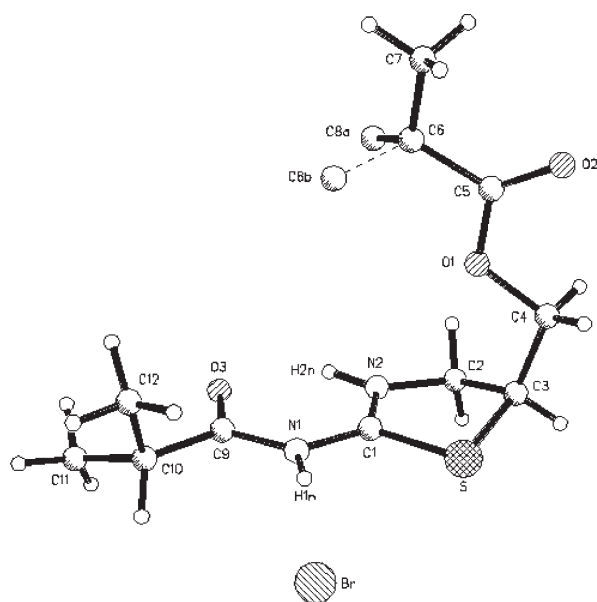
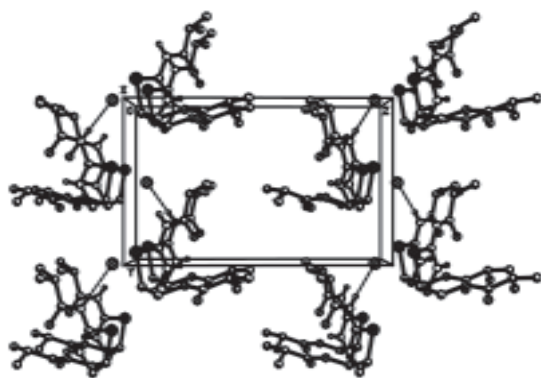
Схема 2

Реакция синтеза соединений 11–13



Для получения оксопроизводных тиазина и тиазолидина (11–13) нами был разработан удобный метод, заключающийся в нагревании соответствующих 2-аминотиазина или 2-аминотиазолинов в воде в присутствии избытка $K_2S_2O_5$ (схема 2, $R=H, CH_3$; $n = 1, 2$). Указанные аминопроизводные являются доступными соединениями и могут быть получены

из бромалкиламинов и тиомочевины. Предложенный метод перевода аминопроизводных в оксопроизводные отличается простотой проведения эксперимента и достаточно высокими выходами конечных веществ. Тиазолиновое производное 14 было получено гидролизом 2-амино-5-бромметил-2-тиазолина в присутствии оксида свинца [8]. Ацилирование 14 ан-

Рис. 2. Общий вид молекулы **18**Рис. 3. Фрагменты упаковки молекул тиазолина **18**

гидридами уксусной, пропионовой и изомасляной кислот привело к образованию N,O-диацильных производных **16**, **17**, **18** соответственно. Продукт **15**, полученный в результате моноацетилирования **14** по гидроксильной группе O-ацетат, удалось выделить только в случае взаимодействия с уксусным ангидридом (отметим, что соединение **15** может быть также получено обработкой тиазолина **14** хлорангидридом уксусной кислоты).

Строение всех полученных в работе, в том числе не описанных ранее, веществ было подтверждено методом элементного анализа и ЯМР-спектроскопии, а для соединения **18** – методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2, 3).

Для синтезированных соединений **3–18** были проведены испытания по оценке их влияния на выра-

ботку оксида азота (NO[•]) в печени мышей. Результаты этих испытаний представлены в таблице. Активность соединения выражена в виде отношения содержания NO[•] в печени животных, обработанных липополисахаридом (LPS) и испытываемым веществом, к содержанию NO[•] в печени животных, обработанных только LPS (в %).

Как видно из таблицы, степень влияния изученных соединений на выработку оксида азота (NO) в печени мышей варьируется в широких пределах. Это влияние невелико для структур **4**, **6**, **12**, **13**, **17** и ярко выражено в случае соединений **8–10**, относящихся к типу 2.

Дополнительное исследование физиологической активности тиазинов **8–10** показало, что все они обладают антигипотензивным действием и способны эффективно нивелировать вызванное септическим шоком критическое снижение артериального

Результаты испытаний NO-ингибирующей активности соединений **3–18** в опытах на мышах при внутрибрюшинном способе введения

Номер структуры	Доза, ммоль/кг	% от LPS
3	0,1	32
4	0,1	54
5	0,1	38
6	0,1	50
7	0,1	7
8	0,03	4
9	0,03	4
10	0,01	2
11	0,1	37
12	0,1	90
13	0,1	58
14	0,1	12
15	0,1	9
16	0,1	25
17	0,1	73
18	0,1	25

давления без возникновения вторичной гипотензии, причем для соединения **8** этот эффект наиболее выражен и продолжителен. Важно подчеркнуть, что ацетилированный тиазин **8**, как показано нами в работе [7], скорее всего является пролекарством тиазина **1**, а его пролонгированное действие, по-видимому, связано с его более высокой липофильностью по сравнению со структурой **1**. Комплекс испытаний соединения **8** на экспериментальных животных [9] показал возможность его применения при лечении острых и хронических гипотензивных состояний, в том числе вызванных радиационным поражением.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре "Bruker CXP-200" (200 МГц) в растворе $\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$ (1:4), внутренний стандарт ТМС. Контроль хода реакций и индивидуальности полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV 254" в системе растворителей бутанол–ацетон–муравьиная кислота (1:1:1).

Рентгеноструктурный анализ соединения 5 (пластинчатые кристаллы, полученные из этилового спирта) при температуре 293 К: $a = 6,6410(10)$, $b = 9,111(2)$, $c = 14,256(3)$, $\alpha = 90$, $\beta = 91.16(3)$, $\gamma = 90$ град, $V = 862,4(3)$, $d_{\text{выч}} = 1,360\text{г/см}^3$, $P2(1)$, $Z = 2$. Съемка проведена на автоматическом дифрактометре "Enraf-Nonius CAD-4" методом Q/2Q-сканирования с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения с $\lambda = 1,54180$. Интенсивность трех стандартных отражений, измеряемая каждые 60 мин, оставалась стабильной в пределах 0,6%. Введена поправка на поглощение рентгеновских лучей образцом, коэффициент поглощения $4,434\text{ мм}^{-1}$. Обработка экспериментальных данных и последующие расчеты выполнены по программе SHELXT [10]. В расчете использовано 1565 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода включены в уточнение с фиксированными параметрами в изотропном приближении. Окончательное значение фактора расходимости $R = 0,032$.

2-Этиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (3): В 3 мл воды растворили 1,1 г (5 ммоль) 3-бромпропиламина гидробромида и при перемешивании добавили 0,2 г (5 ммоль)

NaOH. Реакционную смесь обработали эфиром (25 мл×2), эфирные вытяжки высушили MgSO_4 . К полученному экстракту при перемешивании добавили 0,44 г (5 ммоль) этилизотиоцианата и кипятили в течение 4 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали. Выделено 0,56 г соединения **3** в виде белых кристаллов, выход: 74%, $T_{\text{пл}} = 109\text{--}110^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 32.26, 32.12; Н 5.87, 5.92; N 12.53, 12.62. $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 32.01; Н 5.82; N 12.44. Спектр ЯМР ^1H (d, м.д.): 1,23 (т., $J = 7.4$, 3H, CH_3); 2,12 (м., 2H, CH_2); 3,32 (м., 4H, $\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_2\text{N}$ ациклическое); 3,52 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2N); 9,41 (ш. с., 1H, NH); 9,82 (ш. с., 1H, NH).

2-Пропиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (4) получали аналогично **3**. Выход: 65%, $T_{\text{пл}} = 127\text{--}129^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 35.19, 35.28; Н 6.27, 6.44; N 11.69, 11.82. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.15; Н 6.32; N 11.71. Спектр ЯМР ^1H (d, м.д.): 1,03 (т., $J = 7.4$, 3H, CH_3), 1,65 (м., $J = 7.4$, 2H, CH_2 -ациклич.), 2,20 (м., 2H, CH_2), 3,30 (т., 4H, $\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_2\text{N}$ – ациклич.), 3,57 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2N), 9,4 (ш. с., 1H, NH), 9,9 (ш. с., 1H, NH).

2-Изопропиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (5) получали аналогично **3**. Выход: 53%, $T_{\text{пл}} = 90\text{--}92^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 35.12, 35.34; Н 6.56, 6.41; N 11.84, 11.68. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.15; Н 6.32; N 11.71. Спектр ЯМР ^1H (d, м.д.): 1,28 (д., $J = 6.3$, 6H, CH_3), 2,18 (м., 2H, CH_2), 3,28 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2S), 3,56 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2N), 4,14 (ш.с., 1H, CH), 9,34 (ш. с., 1H, NH), 9,85 (ш. с., 1H, NH).

2-Циклопропиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (6) получали аналогично **3**. Выход: 91%, $T_{\text{пл}} = 154\text{--}155^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 35.24, 35.38; Н 5.49, 5.62; N 11.77, 11.92. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.45; Н 5.53; N 11.81. Спектр ЯМР ^1H (d, м.д.): 0,78 (м., 4H, CH_2), 2,14 (м., 2H, CH_2), 2,72 (ш. с. 1H, CH), 3,22 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2S), 3,52 (т., $J = 5.6$, 2H, CH_2N), 9,75 (ш. с., 1H, NH), 9,90 (ш. с., 1H, NH).

2-Бензиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (7). Раствор 0,72 г (3,0 ммоль) N-бензил-N'-3-метоксипропилтиомочевин в изопропиловом спирте нагревали в течение 10 дней в присутствии 0,55 мл (4,57 ммоль) 46%-го HBr. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0,57 г (66%). $T_{\text{пл}} = 132\text{--}133^\circ\text{C}$. Найдено, %: С, 45.91; Н,

5.54; N, 9.45. $C_{11}H_{14}N_2S$ НВг. Вычислено, %: С, 46.00; Н, 5.26; N, 9.75. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 2,25 (2H, м, CH_2), 3,25 (2H, т, CH_2), 3,90 (2H, т, CH_2), 4,90 (2H, д, NCH_2), 7,15-7,40 (5H, м, $H_{аром}$), 10,85 (1H, т, NH).

2-Ацетиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (8) получали по методу [7]. Выход 82%. $T_{пл} = 193-194^\circ C$ (лит. $192-194^\circ C$ [7]).

2-Пропиониламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (9) получали аналогично (8) из 0,7 г (3,6 ммоль) 2-аминотиазина гидробромида и 5 мл (39 ммоль) пропионового ангидрида при $90^\circ C$. Получили 0,5 г (56%) вещества. $T_{пл} = 130-132^\circ C$. Найдено, %: С 33.08, 33.24; Н 5.28, 5.32; N 11.03, 11.18. $C_7H_{13}BrN_2OS$. Вычислено, %: С 33.21; Н 5.18; N 11.07. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 1,15 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 2,17 (м, 2H, CH_2), 2,58 (к, $J = 7.0$, 2H, CH_2 -ациклич.), 3,40 (т, $J = 5.6$, 2H, CH_2S), 3,73 (т, $J = 5.6$, 2H, CH_2N), 11,92 (ш. с, 2H, NH).

2-Бензоиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин гидробромид (10) получали по методу [7]. Выход 84 %. $T_{пл} = 222-223^\circ C$ (лит. $220-223^\circ C$ [7]).

1,3-Тиазинан-2-он (11). В 30 мл воды растворили 1,37 г (7 ммоль) 2-аминотиазина гидробромида и 7,72 г (35 ммоль) $K_2S_2O_5$ и нагревали 2 ч. Экстрагировали хлороформом (3×50 мл), сушили $MgSO_4$, растворитель упаривали. Выход 68% (белые кристаллы с $T_{пл} = 90-91^\circ C$ (лит. $85-88^\circ C$ [11])). Найдено, %: С 41.16, 41.28; Н 6.09, 6.23; N 11.98, 12.09. C_4H_7NOS . Вычислено, %: С 41.00; Н 6.02; N 11.95. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 2,05 (м., 2H, CH_2), 3,04 (т., 2H, $J = 5.9$, CH_2S), 3,33 (м., 2H, CH_2N), 7,92 (ш. с., 1H, NH).

1,3-Тиазолидин-2-он (12) получали аналогично 11. Выход 86%, $T_{пл} = 48-49^\circ C$ (лит. $47-49^\circ C$ [11]). Найдено, %: С 35.06, 35.14; Н 4.93, 4.99; N 13.67, 13.72. C_3H_5NOS . Вычислено, %: С 34.94; Н 4.89; N 13.58. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 3,32 (т., 2H, $J = 7.0$, CH_2S), 3,54 (т., 2H, $J = 7.0$, CH_2N), 7,82 (ш. с., 1H, NH).

5-Метил-1,3-тиазолидин-2-он (13) получали аналогично 11. Выход 75%, $T_{пл} = 34-36^\circ C$. Найдено, %: С 41.12, 41.23; Н 6.08, 6.16; N 11.83, 12.07. C_4H_7NOS . Вычислено, %: С 41.00; Н 6.02; N 11.95. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 1,44 (д., 3H, $J=6.8$, CH_3), 3,14 (д.д., $^2J = 10.0$, $^3J = 6.7$, 1H, CH_2N), 3,63 (д.д., $^2J = 10.0$, $^3J = 6.8$, 1H, CH_2N), 3,84 (м., 1H, CHS), 7,73 (ш. с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6 - $CCl_4(1:4)$, d, м.д.): 21,70 (CH_3), 41,63 (CHS), 50,91 (CH_2N), 96,58 (C=O).

2-Амино-5-гидрокси-метил-2-тиазолин гидробромид (14) получали по методу [8]. Выход 92%. $T_{пл} = 85-86^\circ C$ (лит. $86^\circ C$ [8]).

2-Амино-5-ацетилокси-метил-2-тиазолин гидробромид (15) получали двумя методами (А и Б). Метод А: 0,4 г (2 ммоль) соединения 14 нагревали 20 мин при $60^\circ C$ при интенсивном перемешивании в 6 мл уксусного ангидрида. Полученное масло кристаллизуется при добавлении ацетона. Выход 0,44 г (91%), $T_{пл} = 124-125^\circ C$.

Метод Б: 0,4 г (2 ммоль) соединения 14 в 5 мл бензола и 0,6 мл (6 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты при перемешивании нагревали 2,5 ч при $50^\circ C$. Отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 0,35 г (72%), $T_{пл} = 123-125^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 3,81 (1H, д.д., $^2J = 11.9$, $^3J = 3.5$, CHN); 3,95 (1H, д.д., $^2J = 11.9$, $^3J = 7.2$, CHN); 4,31 (3H, м, CH_2O-CH); 9,23 (1H, уш.с, NH); 9,62 (1H, уш.с, NH); 9,71 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 28.03; Н 4.22; N 11.07. $C_6H_{11}BrN_2O_2S$. Вычислено, %: С 28.25, Н 4.35; N 10.98.

2-Ацетиламино-5-ацетилокси-метил-2-тиазолин гидробромид (16) получали по методу А (для соединения 15) при нагревании 2,5 ч. Выход 74%, $T_{пл} = 188-189^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 2,05 (3H, с, CH_3); 2,25 (3H, с, CH_3); 3,52-5,03 (1H, уш. с, NH); 4,05 (2H, м, CH_2N); 4,22 (3H, м, CH_2O-CH). Найдено, %: С 32.42; Н 4.58; N 9.62. $C_8H_{13}BrN_2O_3S$. Вычислено, %: С 32.33, Н 4.41; N 9.43.

2-Пропиониламино-5-пропилокси-метил-2-тиазолин гидробромид (17) получали аналогично 16. Выход 65%, $T_{пл} = 131-132^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 1,12 (6H, м, CH_3); 2,35 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2-CH_3); 2,50 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2-CH_3); 3,71 (1H, уш с, NH); 4,03 (2H, м, CH_2N); 4,21 (3H, м, CH_2O+CH). Найдено, %: С 36.96; 5.29; N 8.79. $C_{10}H_{17}BrN_2O_3S$. Вычислено, %: С 36.93, Н 5.27; N 8.61.

2-Изобутаноиламино-5-изобутаноилокси-метил-2-тиазолин гидробромид (18) получали аналогично 16. Выход 80%, $T_{пл} = 138-139^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (d, м.д.): 4,25 (3H, м, CH_2O-CH); 4,12 (2H, м, CH_2N); 3,74 (1H, уш с, NH); 1,13 (12H, м, CH_3). Найдено, %: С 40.95; Н 5.78; N 7.74. $C_{12}H_{21}BrN_2O_3S$. Вычислено, %: С 40.80, Н 5.99; N 7.93.

Тестирование *in vivo*. Эксперименты были проведены *in vivo* на группах животных (белые беспородные мыши, масса 25–30 г). За 4 ч до эвтаназии как тестируемой, так и контрольной группам животных инъектировали липополисахарид

E. coli (LPS, 1,5 мг/кг). За 1 ч до эвтаназии одна группа животных получала исследуемые вещества определенной концентрации в виде внутривенной инъекции (0,5 мл) в физиологическом растворе или в 3%-м растворе крахмального геля. Контрольные животные подобным образом получали только инъекции физиологического раствора. Про-

дукцию NO[•] в образцах печени определяли модифицированным методом А.Ф. Ванина [12]. Активность соединения выражали в виде отношения содержания NO[•] в печени животных, обработанных LPS и испытываемым препаратом, к содержанию NO[•] в животных, обработанных только LPS (%). Достоверность отличия от контроля $p < 0,05$.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00929).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. // Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М., 2004.
2. Clarencon D., Lestaev P., Lavel J., E. Multon, Gourmelon P., Buguet A., Cespuaglio R. // Int. J. Radiat. Boil. 1999. **75**. P. 201.
3. Ohta S., Matsuda S., Gunji M., Katogawa A. // Biol. Pharm. Bull. 2007. **30**. P.1102.
4. Проскуряков С.Я., Кучеренко Н.Г., Семенов М.Н., Тришкина А.И., Трофимова Т.П., Штейн Л.В., Верховский Ю.Г., Конопляников А.Г., Мандругин А.А., Федосеев В.М., Скворцов В.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. **43**. С. 51.
5. Конопляников А.Г., Проскуряков С.Я., Конопляникова О.А., Тришкина А.И., Штейн Л.В., Верховский Ю.Г., Колесникова А.И., Трофимова Т.П., Мандругин А.А., Федосеев В.М., Бачурин С.О., Прошин А.Н., Скворцов В.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. **47**. С. 5.
6. Shah S.K., Grant S.K., Maccoss M., Shankaran K., Guthikonda R.N. International Patent WO 96/14842. 23.05.1996.
7. Трофимова Т.П., Зефирова О.Н., Мандругин А.А., Федосеев В.М., Перегуд Д.И., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В., Проскуряков С.Я. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2008. **49**. С. 322.
8. Трофимова Т.П., Пушин А.Н., Прошин А.Н., Сташ А.И., Мандругин А.А., Федосеев В.М., Проскуряков С.Я. // ХГС. 2007. С. 456.
9. Мандругин А.А., Проскуряков С.Я., Трофимова Т.П., Верховский Ю.Г., Зефилов Н.С., Зефирова О.Н., Федосеев В.М. Патент № 2338538 от 20.11.2008.
10. Sheldrick G.M. SHELX 97. Programs for the Solution and Refinement of the Crystal Structures. University of Gottingen, Germany, 1997.
11. Rossy L. // Science of Synthesis. 2005. **18**. P. 461.
12. Vanin A.F., Mordvintsev P.I., Kleschev A.L. // Studia Biophys. 1984. **102**. P. 135.

Поступила в редакцию 12.01.09

SYNTHESIS OF POTENTIAL RADIOPROTECTORS ON THE BASIS OF CYCLIC ISOTHIIOUREA DERIVATIVES

T.P. Trofimova, O.N. Zefirova, A.A. Mandrugina, Ya.I. Lys, A.N. Pushin, A.N. Proshin, S.Ya. Proscuryakov, V.M. Fedoseev

(Division of radiochemistry, division of physical chemistry)

The present work deals with the synthesis of sixteen compounds with putative inhibiting activity towards NO-synthase on the basis of 2-amino-2-thiazoline and 2-amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazine.

Key words: radioprotectors, radiolabeled compounds, NO synthase inhibitors.

Сведения об авторах: Трофимова Татьяна Петровна – ст. науч. сотр. кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (t_trof@radio.chem.msu.ru); Зефирова Ольга Николаевна – доцент кафедры физической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (olgaz@org.chem.msu.ru); Мандругин Андрей Александрович – вед. науч. сотр. кафедры радиохимии химического факультета МГУ, докт. хим. наук (mandrug@radio.chem.msu.ru); Пушин Алексей Николаевич – ст. науч. сотр. института физиологически активных веществ РАН, канд. хим. наук (push@ipac.ac.ru); Прошин Алексей Николаевич – зав. лабораторией Института физиологически активных веществ РАН, докт. хим. наук (proshin@ipac.ac.ru); Лыс Ярослав Иванович – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (lys@rector.msu.ru); Проскуряков Сергей Яковлевич – вед. науч. сотр. Государственного учреждения Медицинского радиологического научного центра РАМН, канд. хим. наук (poo@mrgc.obninsk.ru); Федосеев Владимир Михайлович – зав. кафедрой радиохимии МГУ, академик РАЕН (fedoseev @radio.chem.msu.ru).