

Направленный синтез производных 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина, обладающих радиозащитным эффектом¹

Левцова Анастасия Андреевна²

студент

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

E-mail: levtsova.a@mail.ru

В последние годы в лаборатории радионуклидов и меченых соединений кафедры радиохимии Химического факультета МГУ совместно с медицинским радиологическим научным центром РАМН (г. Обнинск) проводятся исследования направленные на создание нового поколения химических веществ, обладающих широким спектром антишоковой активности для терапии экстремальных состояний, вызываемых сепсисом, кровопотерей, травмой и комбинированным радиационно-термическим поражением. Молекулярной мишенью действия таких веществ в организме человека является фермент NO-синтаза, ингибирование которого приводит к прекращению синтеза оксида азота в органах и тканях. Были получены данные, что ряд радиопротекторов могут ингибировать продукцию NO и, наоборот, ряд ингибиторов NO-синтазы обладают радиопротекторной активностью.

В настоящей работе была предпринята попытка создания более эффективных аналогов известного радиопротектора и ингибитора NO-синтазы – 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина.

На основании молекулярного моделирования, проведенного в группе компьютерного моделирования Химического факультета МГУ, было предложено два возможных варианта связывания соединения-лидера в каталитическом центре фермент-мишени и получены рекомендации о характере заместителей у экзоциклического атома азота.

Для исследования зависимости структура-активность были синтезированы алкильные и ацильные производные 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина, а также 1,3-тиазинан-2-он и замещенные 1,3-тиазолидин-2-оны. Алкильные производные были получены из гидробромида 3-бромпропиламина и соответствующих изотиоцианатов. Для направленного синтеза моноацильных производных по экзоциклическому атому азота, исходное соединение было ацилировано в виде гидробромида. Для получения 2-оксо-1,3-тиазинана и 2-оксо-1,3-тиазолидинов была предложена, не описанная ранее, реакция дезаминирования 2-амино-2-тиазинов и 2-амино-2-тиазолинов. Состав и структура полученных соединений установлены на основании элементного анализа и с помощью данных спектроскопии и масс-спектрометрии.

Полученные соединения были испытаны на NO-ингибирующую активность в Медицинском Радиологическом научном центре *in vivo* на белых мышах. Было показано, что почти все исследованные соединения подавляют продукцию оксида азота в целостном организме, лучшие результаты были выявлены у 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина. Полученные в настоящей работе зависимости биологической активности изученных соединений от их структуры создают основу для направленного конструирования соединений, обладающих радиозащитным эффектом.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты: № 05-04-48794а, 05-03-08140офи_а).

² Автор благодарит В. Чупахина и С.Я. Проскурякова за помощь в проведении данного исследования.