

615.525:577.153.9:547.1'118.5:547.82

PŘEHLED SYNTÉZ REAKTIVÁTORŮ CHOLINESTERÁZY V LETECH 1980-1992

¹Iskra PETROVA, ²Jiří BIELAVSKÝ¹Vojenská lékařská akademie, Sofia, Bulharsko²Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Článek shrnuje syntézy reaktivátorů organofosfáty inhibované cholinesterázy publikované v letech 1980 až 1992. Pro jednotlivé typy reaktivátorů jsou uvedeny použité syntetické postupy a hodnocení antidotní účinnosti. Z výčtu připravených sloučenin vyplývá, že hlavní pozornost byla věnována reaktivátorům odvozeným od pyridinaldoxidu a imidazolaldoxidu.

Klíčová slova: Antidotum; Cholinesteráza; Imidazol; Inhibice; Organofosfáty; Pyridin; Reaktivátor; Syntéza.

An Overview of Syntheses of Cholinesterase Reactivators from 1980 to 1992

Summary

The article summarizes the syntheses of organophosphate inhibited cholinesterase reactivators published from 1980 to 1992. Synthetic procedures used and the evaluation of antidotic effectiveness are mentioned for individual types of reactivators. It follows from the specification of prepared compounds that the main attention was paid to reactivators derived from pyridine carbaldoxime and imidazole carbaldoxime.

Key words: Antidote; Cholinesterase; Imidazole; Inhibitor; Organophosphates; Pyridine; Reactivator; Synthesis.

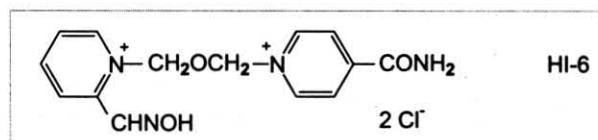
Reaktivátory cholinesterázy (CHE) jsou podstatnou komponentou léčení intoxikací fosfororganickými inhibitory CHE. V posledních zhruba deseti letech byla syntetizována řada sloučenin s pretenzí stát se účinnými reaktivátory. Je možno je rozdělit do následujících skupin:

- Sloučeniny odvozené od hydroxamových kyselin
- Sloučeniny odvozené od monopyridinmonokarbaldoximů
- Bispyridinové mono- a dikarbaldoximy spojené různými můstky a s různými substituenty na pyridinovém jádře
- Pyridinové sloučeniny bez oximové skupiny (SAD)
- Heterocyklické nepyridinové různě substituované sloučeniny s oximovou skupinou i bez oximové skupiny.

Při různých experimentálních podmínkách byla sledována jejich biologická účinnost v závislosti na chemické struktuře. Ukazuje se, že nejsilnější reaktivační efekt vykazují biskvarterní bispyridinové sloučeniny s methylenoxymethylenovým spojovacím můstkem a karbaldoximovou skupinou v po-

loze 2 nebo 4 v jednom pyridinovém jádře a s různými substituenty na druhém pyridinovém jádře, např. karbaldoximovou skupinou (HS-3), amidovou (HS-6, HI-6), benzoylovou a cyklohexylkarbonylovou (BDB a HGG).

Nejsledovanější a prokazatelně nejúčinnější jsou tzv. H-oximy, z nich v první řadě reaktivátor HI-6 syntetizovaný Lütringhausem a Hagedornovou (1, 2, 3).



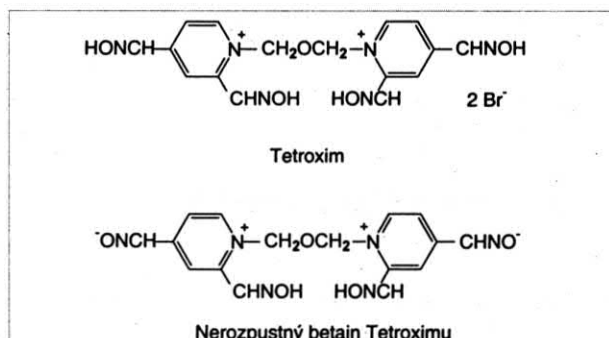
Metoda přípravy této sloučeniny byla vyvinuta také v Bulharsku (4).

Reaktivátory mají nedostatky - vysokou vlastní toxicitu (150-200 mg/kg) a malou účinnost na některé BOF. Nevýhodou je malá stabilita vodných roztoků, která způsobuje problémy při vývoji injekční formy antidotního preparátu (5).

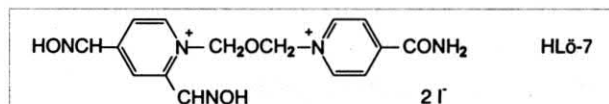
V dalším textu se soustředíme na skupinu pyridinových oximů a skupinu heterocyklických sloučenin.

I. Pyridinkarbaldoximové reaktivátory CHE

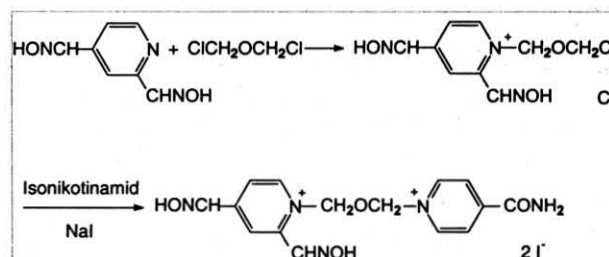
V této skupině je nejvýznamnějším syntetickým počinem látka ze skupiny H-oximů označená HLö-7 s reaktivačním efektem na somanem i tabunem inhibovanou CHE. Tento reaktivátor navazuje na první biskvarterní 2,4-pyridindialdoxidim připravený již dříve Bielavským a Ornstem (6) a uváděný pod názvem Tetroxim. Používání tetroximu nebylo zavedeno pro jeho minimální rozpustnost při fyziologickém pH zapříčiněnou tvorbou betainu.



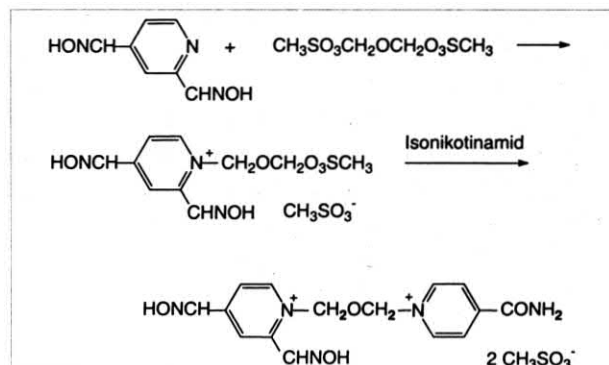
HLö-7 se liší od tetroximu substitucí jednoho pyridindialdoxidimového jádra isonikotinamidem, osvědčeným u reaktivátoru HI-6:



Syntéza se uskutečnila podle následujícího schématu (7):



Nízká rozpustnost HLö-7 diiodidu ve vodě vedla k přípravě dimethansulfonátu (DMS):

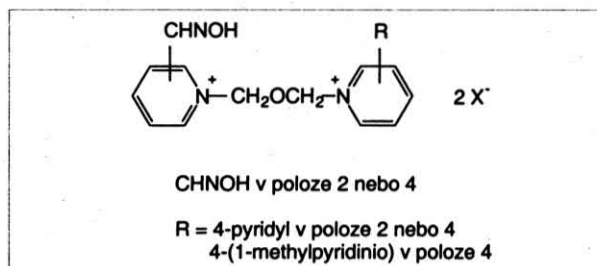


Tato syntéza se vyhýbá použití kancerogenního bischlormethyletheru.

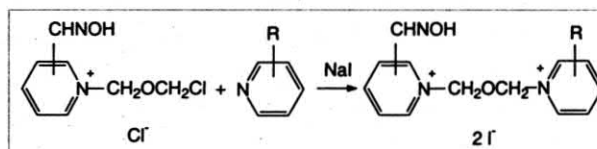
HLö-7 dimethansulfonát je možno získat i z HLö-7 diiodidu:



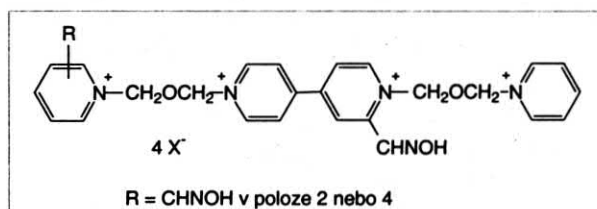
Bregovec a spol. (8) popsali bipyridyl pyridinové oximy obecného vzorce



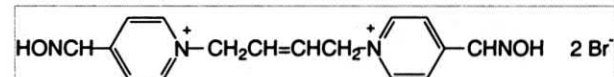
syntetizované z monokvarterního meziproductu pyridinkarbaldoximu:



Tyto látky vykazaly slabý reaktivační efekt proti somanu a tabunu u myši a dobrý efekt proti sarinu a VX. Stejní autoři popsali tetrakisquaternární látku následující struktury:

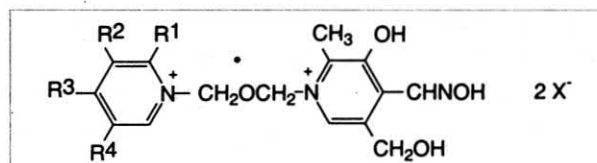


Již dříve popsali Patočka, Bielavský a Ornst (9) následující reaktivátor:



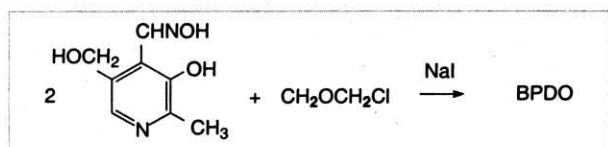
Na jejich práci navázal Kovačević a spol. (10). Uvedená látka je účinná proti sarinu, somanu, tabunu a VX samostatně nebo v kombinaci s HI-6.

V Jugoslávii (11) byly syntetizovány sloučeniny obecného vzorce

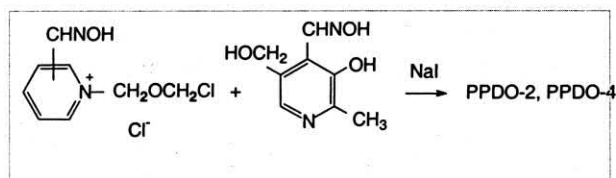


Označení	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
BPDO	CH ₃	OH	CHNOH	CH ₂ OH
PPDO-2	CHNOH	H	H	H
PPDO-4	H	H	CHNOH	H

Symetrická sloučenina byla získána kvarternizací pyridoxaloximu s bisjodmethyletherem generovaným v reakční směsi:

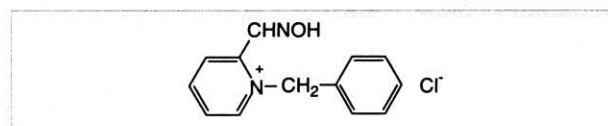


Nesymetrické sloučeniny PPDD-2 a PPDD-4 byly získány působením pyridoxaloximu na 1-chlormethoxymethyl-2-(event. 4-)hydroxyiminomethylpyridinium chlorid v přítomnosti jodidu sodného:

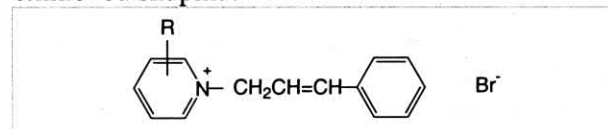


Sloučeniny byly *in vitro* srovnávány s klasickými reaktivátory toxogoninem a 2-PAM. Výsledky ukázaly, že symetrická oboustranně substituovaná látka BPDO nemá reaktivací účinek. Při zachování jednoho nesubstituovaného pyridinkarbaldoximového jádra a poloze 4 karbaldoximové skupiny (PPDO-4) byla schopnost reaktivace blízka 2-PAM. Jestliže byla oximová skupina v poloze 2 (PPDO-2), klesla účinnost asi 10krát. Dobrou účinnost PPDO-4 prokázaly také pokusy *in vivo*.

Staršího data je syntéza 1-benzyl-2-hydroxyiminomethylpyridinium chloridu s dobrou účinností proti tabunu (12).

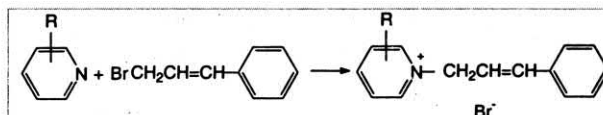


Bregovec, Binenfeld a Maximovic (13) syntetizovali k předešlé látce strukturně blízké sloučeniny s různými pyridinovými substituenty obsahujícími oximovou skupinu:

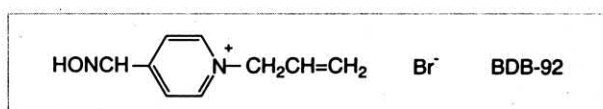


Označení	R	Poloha
BDB-93	CH=NOH	4
BDB-94	CH=NOH	2
BDB-96	C(SCH ₃)NOH	4
BDB-97	C(SCH ₃)NOH	2
BDB-98	COCHNOH	4

Příprava byla provedena kvarternizací příslušného pyridinového derivátu s 3-fenylallylbromidem.

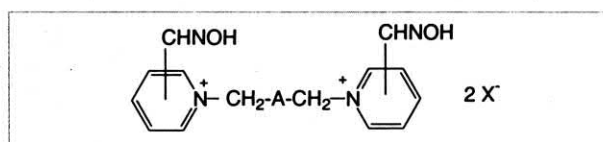


Podobně byl připraven allylderivát 4-pyridinkarbaldoximu:



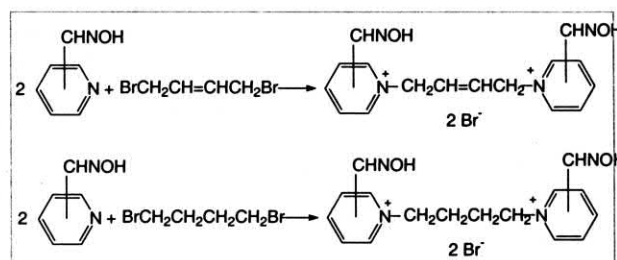
Na rozdíl od 1-benzyl-2-hydroxyiminomethylpyridinium chloridu žádná z těchto látek nevykázala významný reaktivací efekt proti tabunu a somanu.

Deljac a spol. (14) se podrobněji zabývali biskvarterními deriváty 2- a 4-pyridinkarbaldoximu spojenými trans-2-butenovým a tetramethylenovým můstkem.



Označení	Poloha CH=NOH	A	X
BDB-108	4	CH=CH	Br
BDB-109	4	CH ₂ CH ₂	Br
BDB-107	2	CH=CH	Br
BDB-111	2	CH ₂ CH ₂	Br

Příprava byla provedena přímou biskvarternizací příslušných pyridinaldoximů podle reakcí:



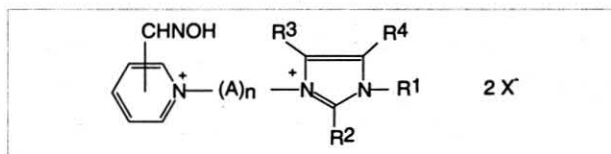
Autoři prokázali, že tyto látky nereaktivují somanem inhibovanou CHE, zatímco látky BDB-108 a BDB-109 jsou účinné proti sarinu, tabunu a VX.

II. Heterocyklické sloučeniny s oximovou skupinou i bez oximové skupiny

Při hledání nových struktur podobných bispyridiniovým reaktivátorům byly připraveny analogické deriváty různých heterocyklů. Nejvíce práce bylo vykonáno na derivátech imidazolu.

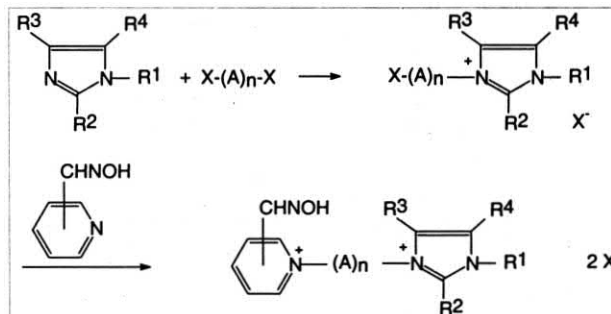
1. Heterocyklické sloučeniny s můstkem (biskvarterní)

První práce byla publikována v roce 1976 Kieferem a spol. (15), kteří připravili sérii látek obecného vzorce



kde A je methylen, $n = 3-6$ nebo CH_2OCH_2 , $n = 1-2$; R^1 je alkyl C_1-C_4 nebo hydroxyalkyl nebo karboxyalkyl nebo karbonitril nebo karbaldoxim; R^2-R^4 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl nebo karboxyalkyl nebo karbonitril nebo karbaldoxim; X může být halogen, sulfát, fosfát, sukcinát, maleinát nebo ftalát.

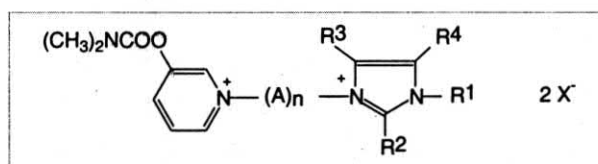
Sloučeniny byly připraveny podle následujícího schématu:



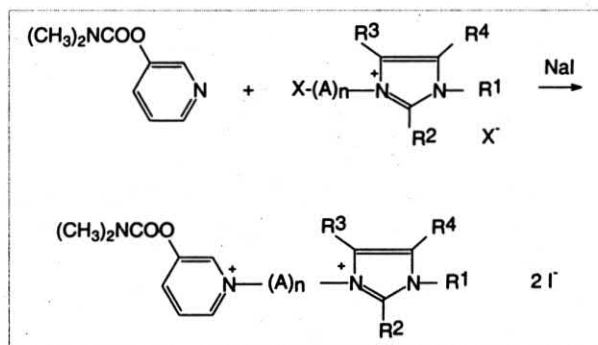
Druhá kvarternizace byla podporována přidavkem jodidu sodného.

Údaje o účinnosti byly zveřejněny mnohem později (16). Látky výše uvedeného obecného vzorce byly srovnávány s TMB-4 a 1-benzyl-2-hydroxyiminomethylpyridinium bromidem v účinku proti sarinu, VX a paraoxonu. Látky byly vysoce účinné v pokusech *in vitro*. Nejlepší efekt měly sloučeniny s tri- až hexamethylenovým spojovacím můstkem mezi pyridinovým a imidazolovým jádrem. Výhodnou vlastností je nízká toxicita, což je zařadilo mezi perspektivní reaktivátory CHE mající terapeutický a profylaktický účinek při intoxikaci organofosforovými insekticidy (parathion, metathion).

V roce 1981 byly publikovány analogické deriváty, kde na místě pyridinkarbaldoximu je dimethylkarbamoyloxyskupina (17).



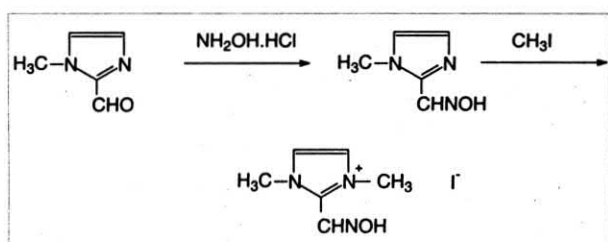
Syntéza probíhala jako u výše uvedeného schématu s využitím dimethylkarbamoyloxypyridinu v závěrečném stupni:



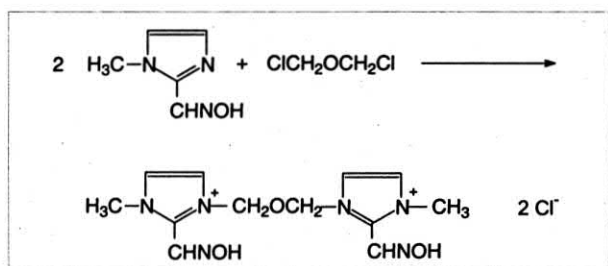
Jiné mono- a biskvarterní deriváty imidazolu popsal Galosi a spol. (18).

Produkt	R ¹	R ²
1	CHNOH	CH ₃
2	CHNOH	
3	CHNOH	
4	H	
5	CHNOH	
6	H	

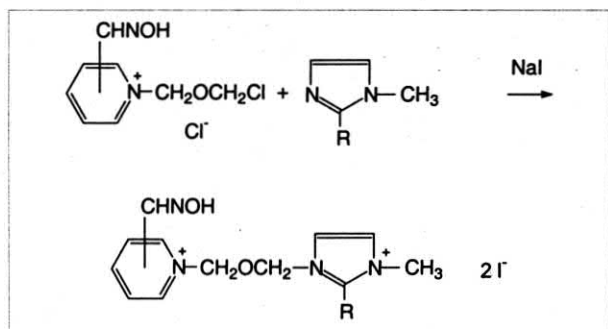
Monokvarterní sloučenina 1 byla získána působením hydroxylamin hydrochloridu na 1-methylimidazol-2-karbalddehyd a následující kvarternizací oximu methyljodidem.



Biskvarterní sloučenina 2 byla získána kvarternizací 2-hydroxyiminomethyl-1-methylimidazolu bischlor-methyletherem:



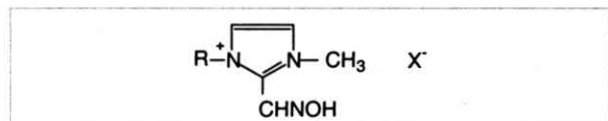
Ostatní látky byly získány podle schématu



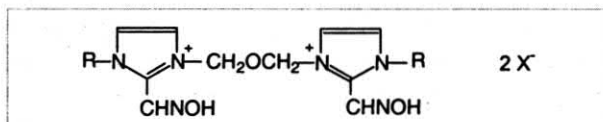
kde karbaldoximová skupina je v poloze 2 nebo 4 pyridinového jádra a R je CH=NOH nebo H.

Získané sloučeniny byly testovány na reaktivaci účinnost spolu s klasickými reaktivátory toxogoninem, 2-PAM a HI-6. Všechny dobře reaktivují sarinem inhibovanou CHE, hůře CHE inhibovanou VX. Výjimkou je sloučenina 6, která je účinná proti oběma inhibitorům. V porovnání s klasickými reaktivátory jsou však méně účinné.

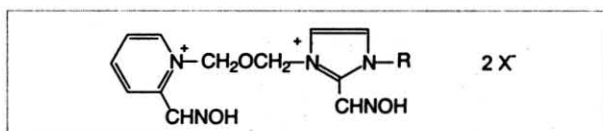
Mesič a spol. (19) pokračovali v průzkumu této skupiny imidazolových reaktivátorů a publikovali následující skupinu látek získaných postupem uvedeným výše:



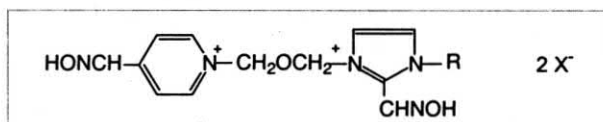
Označení	R	X
BDB-91	CH ₃	I
BDB-114	CH ₂ C ₆ H ₅	I
BDB-125	C ₆ H ₅	I
BDB-132	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	I



Označení	R	X
BDB-90	CH ₃	Cl
BDB-113	CH ₂ C ₆ H ₅	I
BDB-126	C ₆ H ₅	I
BDB-136	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	I



Označení	R	X
BDB-101	CH ₃	I
BDB-117	CH ₂ C ₆ H ₅	I
BDB-127	C ₆ H ₅	I
BDB-133	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	I



Označení	R	X
BDB-100	CH ₃	I
BDB-118	CH ₂ C ₆ H ₅	I
BDB-124	C ₆ H ₅	I
BDB-134	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	I

Sloučeniny byly získány podle Galosiho (18).

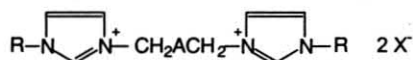
U syntetizovaných látek byla sledována jejich inhibiční účinnost k CHE (IC₅₀) a reaktivací účinnost při inhibici CH sarinem, somanem, VX a tabunem.

Bisimidazolové deriváty jsou silnějšími inhibitory CHE než odpovídající biskvarterní látky s jedním imidazoliovým a jedním pyridiniovým jádrem.

Reaktivátory obsahující 2-hydroxyiminomethylpyridiniové jádro inhibují silněji než odpovídající 4-deriváty (20).

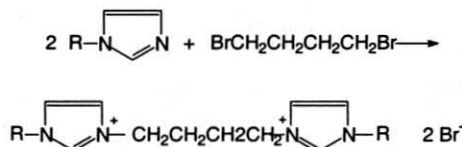
Jen dvě látky (BDB-117 a BDB-118) vykazují malou aktivitu při reaktivaci somanu, přičemž dobře působí proti sarinu. Deriváty BDB-114 a BDB-118 reaktivují lépe než pralidoxim, obidoxim a HI-6 (18), avšak nejsou účinné proti VX. Výjimkou je BDB-135, srovnatelný s výše uvedenými klasickými reaktivátory. Popsané reaktivátory jsou účinné proti tabunu (12, 21).

Kromě reaktivátorů obsahujících imidazolová jádra spojená methyleoxymethylenovým můstkem byly popsány také imidazoliové soli s tetramethylenovým nebo butylenovým spojovacím můstkem bez oximových skupin (14).



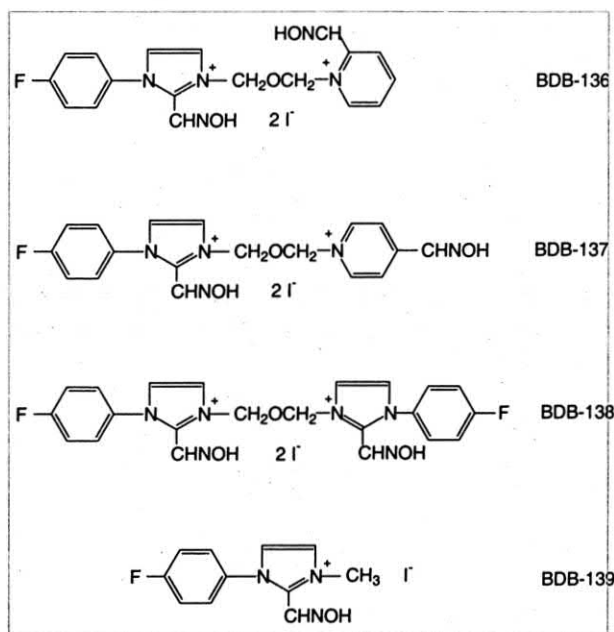
Označení	R	A	X
BDB-106	C ₆ H ₅	CH=CH	Br
BDB-110	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂	Br
BDB-121	CH ₃	CH=CH	Br
BDB-122	CH ₃	CH ₂ CH ₂	Br
BDB-140	C ₆ H ₄ -OCH ₃	CH=CH	Br
BDB-141	C ₆ H ₄ -OCH ₃	CH ₂ CH ₂	Br
BDB-142	C ₆ H ₄ F	CH=CH	Br
BDB-143	C ₆ H ₄ F	CH ₂ CH ₂	Br
BDB-119	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH=CH	Br
BDB-123	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂	I

Biskvarternizace byly provedeny podle metody Patocky a Bielavského (9).



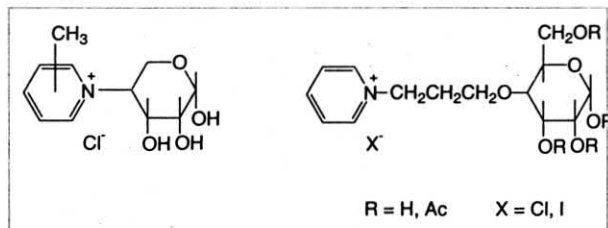
Látka BDB-106 vykazuje dobrý reaktivační efekt na tabunem, sarinem a VX inhibovanou CHE, je neúčinná proti somanu.

Popsány jsou také fluorfenylimidazolové kvarterní oximy (22):



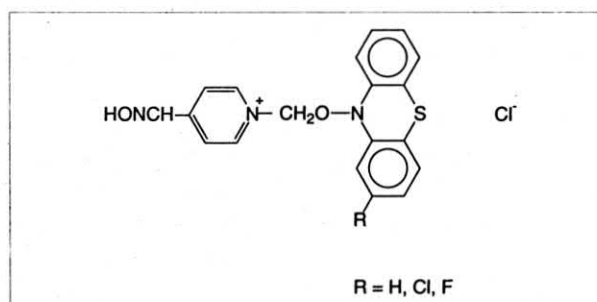
Tyto látky nevykazují reaktivační účinek.

Zajímavé jsou látky s pyranosovým kruhem vykazující určitou reaktivační aktivitu (23):



Látky jsou velice málo toxické.

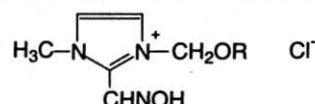
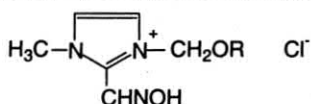
Popsány jsou tři látky obsahující v molekule fenothiazol:



Látky nemají reaktivační schopnost, jsou spíše inhibitory CHE (24).

2. Heterocyklické sloučeniny s různými substituenty

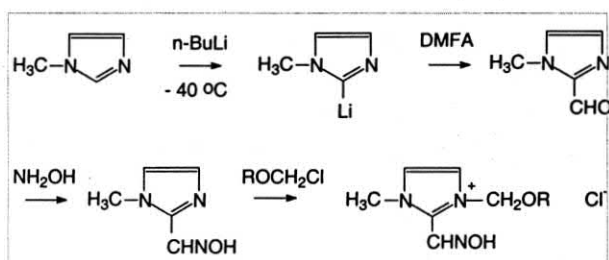
Sérii 1,3-disubstituovaných-2-hydroxyiminomethylimidazoliových solí popsal Bedford se spolupracovníky (20, 25).



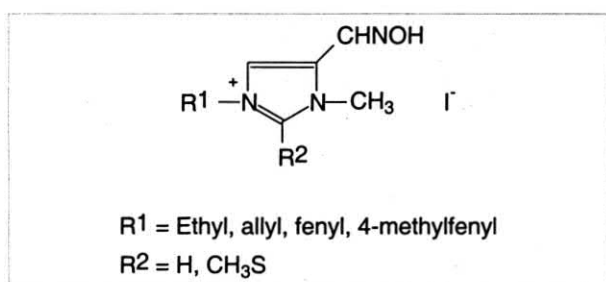
Sloučenina	R
2a	CH ₃
2b	CH(CH ₃) ₂
2c	CH ₂ C(CH ₃) ₃
2d	CH(CH ₃)C(CH ₃) ₃
2e	(CH ₂) ₃ CH ₃
2f	(CH ₂) ₇ CH ₃
2g	CH ₂ C ₆ H ₅
2h	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅
2i	CH ₂ C ₁₀ H ₇

Označení	R
	normální alkyly
2a	CH ₃
2b	CH ₃ CH ₂
2c	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2d	CH ₃ (CH ₂) ₅
2e	CH ₃ (CH ₂) ₇
	rozvětvené alkyly
2f	(CH ₃) ₂ CH
2g	(CH ₃) ₃ CCH ₂
2h	(CH ₃) ₃ CCH(CH ₃)
2i	(CH ₃) ₃ CCH(C ₂ H ₅)
2j	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH(CH ₃)
2k	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂
2l	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)
2m	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(C ₂ H ₅)
2n	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)
2o	(CH ₃) ₃ CC(CH ₃) ₂
	alicyklické substituenty
2p	C ₄ H ₇
2q	C ₅ H ₉
2r	C ₆ H ₁₁
2s	C ₇ H ₁₃
2t	C ₈ H ₁₅
2u	C ₁₂ H ₂₃
2v	C ₃ H ₅ CH ₂
2w	C ₆ H ₁₁ CH ₂
2x	C ₆ H ₁₁ CH(CH ₃)
2y	C ₅ H ₉ CH(C ₃ H ₇)
	aromatické substituenty
2z	C ₆ H ₅ CH ₂
2aa	C ₁₀ H ₇ CH ₂
2ab	C ₁₀ H ₁₁ CH ₂
2ac	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂

Látky byly získány následujícím postupem:



Analogicky byly získány 4-hydroxyiminomethyl-3-methylimidazolium jodidy:



Tyto sloučeniny byly sledovány *in vitro* jako reaktivátory CHE inhibované ethyl-p-nitrofenyl-methylfosfonátem (EPMP) a somanem ve srovnání s 2-PAM, HI-6 a toxogoninem.

Imidazoliové aldoximy mají pK_a v rozmezí 7,9 až 8,1, což je optimální pro reaktivaci CHE. Reaktivace závisí na druhu alkyly vázaného na kyslík. Nejlepší byly isopropyl, isobutyl a pinakolyl derivát.

V návaznosti byly syntetizovány série látek pro podrobnější studium vztahů struktura-aktivita (26):

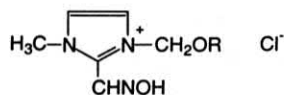
Látky byly charakterizovány z hlediska pK_a, rozdělovacího koeficientu v soustavě oktanol-pufr a kinetikou reaktivace CHE inhibované EPMP a somanem.

Při inhibici CHE somanem bylo pro srovnání mezi jednotlivými reaktivátory použito kritérium maximální reaktivace, protože dealkylace (stárnutí) znemožňuje správnou interpretaci kinetických konstant. Pro srovnávání byly použity reaktivátory 2-PAM, HI-6 a toxogonin.

Kvarterní imidazoliové soli vykázaly dobrý efekt u myši intoxikovaných somanem a EPMP při současném podání atropin sulfátu a byly lepší než 2-PAM. Nebyla nalezena korelace mezi účinkem *in vitro* a *in vivo*, neboť nejlepší reaktivátory *in vitro* byly *in vivo* neúčinné. Tyto nálezy vedou k domněnce, že imidazoliové reaktivátory působí v organismu jiným způsobem než pyridiniové oximy.

Více rozvětvené substituenty v poloze 2 potlačují *in vitro* reaktivací potenciál, ale jsou efektivní *in vivo*. Nejúčinnější se ukázaly látky 2i, 2h, 2g, 2v.

Dále byly syntetizovány analogické alkenyloxy sloučeniny (20):



Označení

R

alkenyly

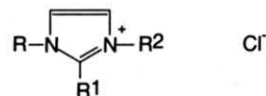
2a	CH ₂ =CHCH ₂
2b	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂
2c	CH ₂ =C(CH ₃) ₂
2d	CH ₃ CH=CHCH ₂ trans
2e	CH ₃ CH=CHCH ₂ cis
2f	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ trans
2g	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ cis
2h	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ trans
2i	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂
2j	(CH ₃) ₃ CCH=CHCH ₂
2k	CH ₂ =CHCH(C ₃ H ₇)
2l	CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂
2m	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ trans
2n	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₂
2o	(CH ₂ =C(CH ₃)) ₂ CH

alkynyly (≡ : trojná vazba)

3a	CH≡CCH ₂
3b	CH≡CCH(CH ₃)
3c	CH≡CC(CH ₃) ₂
3d	CH ₃ C≡CC(CH ₃) ₂
3e	CH ₃ C≡CCH(CH ₃)
3f	CH≡CCH(C ₂ H ₅)
3g	CH≡CCH(C ₃ H ₇)
3h	CH≡CCH ₂ CH ₂
3i	CH ₃ C≡CCH ₂ CH ₂
3j	CH≡CCH ₂ CH(CH ₃)
3k	CH≡CCH(CH ₃)CH(CH ₃)
3l	CH≡CCH ₂ CH(C ₃ H ₇)
3m	CH≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂
3n	(2-CH≡C)C ₆ H ₁₀

3o	(1-CH≡C)C ₅ H ₈ aralkyly
4a	C ₆ H ₅ -CH ₂
4b	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ (1)
4c	C ₁₀ H ₁₁ -CH ₂ (1)
4d	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂
4e	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂
4f	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂
4g	C ₆ H ₅ -CH(C ₃ H ₇)
4h	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃
4i	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄
4j	C ₆ H ₅ -CH(C ₅ H ₉)
4k	C ₆ H ₅ -CH=CHCH ₂
4l	C ₆ H ₅ -C≡CCH(CH ₃)CH ₂
4m	C ₆ H ₅ -C≡CCH(C ₂ H ₅)
4n	C ₆ H ₅ -C≡CCH(CH(CH ₃) ₂)
4o	C ₆ H ₅ -C≡CCH ₂ CH(C ₂ H ₅)
4p	CH≡CCH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂

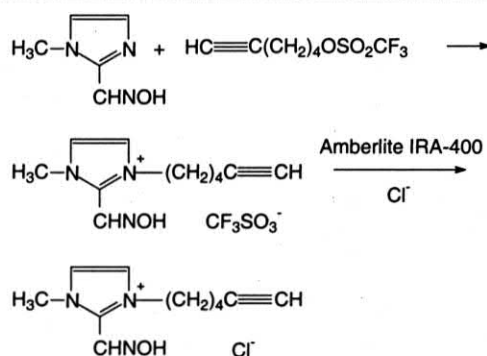
Imidazoliové a triazoliové soli následujícího obecného vzorce s alkenyloxy a alkyloxy substituenty připravil Bedford a spol. (20):

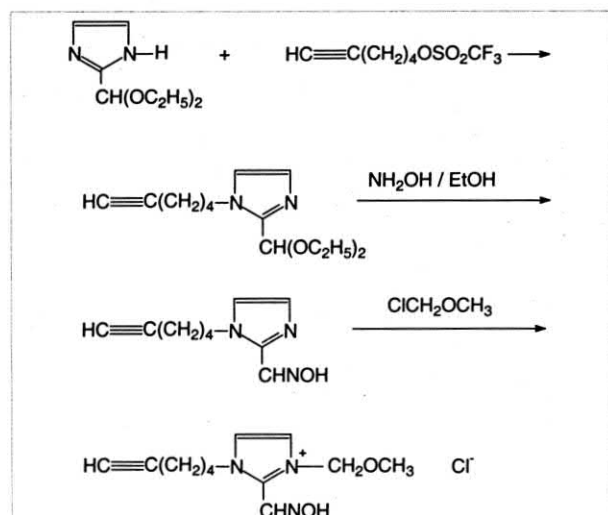
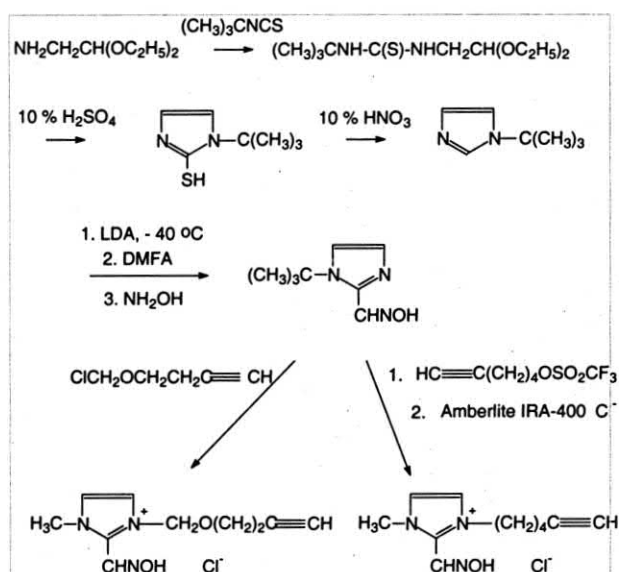


Označení	R	R ¹	R ²
5	CH ₃	CH=NOH	CH÷C(CH ₂) ₄
6	C(CH ₃) ₃	CH=NOH	CH÷C(CH ₂) ₄
7	CH ₂ OCH ₃	CH=NOH	CH÷C(CH ₂) ₄
8	C(CH ₃) ₃	CH=NOH	CH÷C(CH ₂) ₂ OCH ₂
9	CH ₃	CH=NOH	CH ₂ =C=CHCH ₂ OCH ₂
10	CH ₃	CH ₃	CH÷C(CH ₂) ₂ OCH ₂

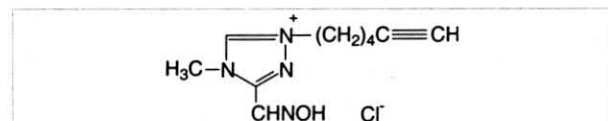
÷ = trojná vazba

Látky byly syntetizovány podle schémat:

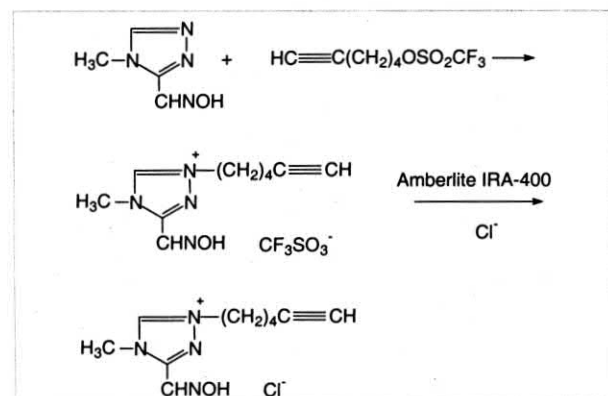




Obecný vzorec pro triazoliové deriváty je:



Příprava byla provedena podle následujících reakcí:



Takto připravené monosubstituované alkenyloxy, alkynyloxy a aralkyloxy imidazoliové deriváty byly sledovány po stránce reaktivní účinnosti proti somanu a EPMP.

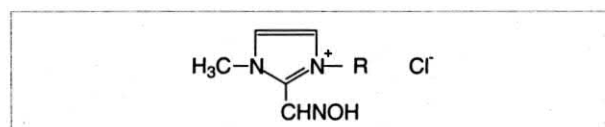
Alkynyloxy skupina zvyšuje účinnost proti EPMP, rozvětvení substituentu nemá vliv na účinek.

Sloučeniny typu 4 vykazují antidotní efekt proti somanu blízky HI-6. V pokusech *in vivo* na myších v kombinaci s atropin sulfátem mají dobrý ochranný účinek proti 2 LD₅₀ somanu. U těchto látek existuje korelace mezi *in vivo* a *in vitro* účinností.

Autoři proto navrhuji dva mechanismy antidotního působení:

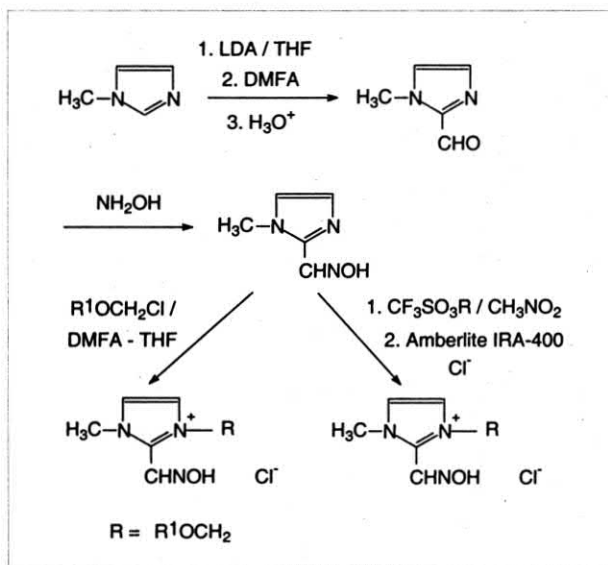
1. Sterické faktory, které zpomalují fosforylaci enzymu.
2. Přímou reaktivaci inhibovaného enzymu.

Goff a spol. (27) popsali sérii imidazoliových sloučenin s různými substituenty obsahujícími rozličné funkční skupiny - ethery, silikony, nitrily, estery, halogeny, nitro, sulfon a aminoskupiny.



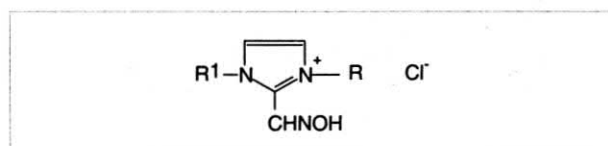
Označení	R
5a	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂
5b	CH ₃ CH(OCH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5c	(CH ₃) ₃ Si-CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5d	(CH ₃) ₃ Si-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5e	NCCH ₂ CH ₂
5f	NCCH ₂ CH ₂ CH ₂
5g	NCCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
5h	CH ₃ OCO(CH ₂) ₅
5i	2-HOC ₆ H ₄ COO(CH ₂) ₄
5j	FCH ₂ CH ₂
5k	FCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
5l	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5m	ClCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
5n	BrCH ₂ CH ₂
5o	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5p	BrCH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ OCH ₂
5q	O ₂ NCH ₂ CH ₂
5r	O ₂ NCH ₂ CH ₂ OCH ₂
5s	O ₂ NC(CH ₃) ₂ -CH ₂ OCH ₂
5t	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂
5u	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂
5v	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ · HCl
5w	c-(CH ₂) ₄ NCH ₂ CH ₂ · HCl
5x	CH ₃ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
5y	CF ₃ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
5z	PhSO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂

Jejich syntéza se uskutečnila podle schématu:



Látky byly testovány *in vivo* na myších intoxikovaných somanem a tabunem a srovnávány s látkou 4h, mající dobrý efekt při intoxikaci somanem, dále 2-PAM a HI-6. U sloučenin 5 se snižuje toxicita a zvyšuje antidotní účinek.

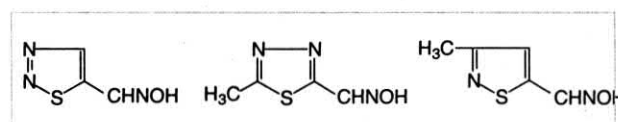
Koolpe a spol. (28) syntetizovali a studovali kvarterní soli 2-hydroxyiminomethylimidazolu s různými substituenty (nitro, sulfo, amino, amidosulfo atd.) na obou dusících imidazolového jádra. Látky mají obecný vzorec



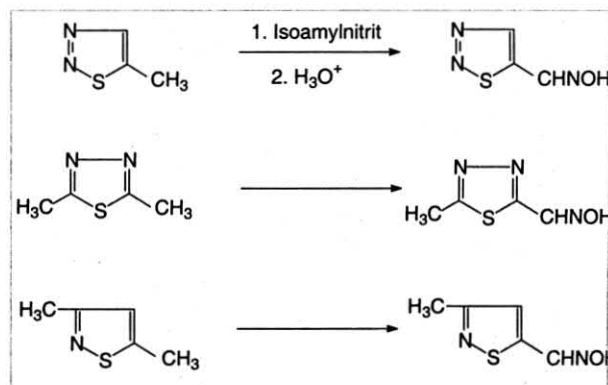
kde R^1 je methyl, ethyl nebo butyl a R^2 je 2-nitropropyl, 2-nitropropyloxymethyl, 2-(ethylsulfonyl)ethyl, 2-dimethylaminoethyl hydrochlorid, 2-(N-ethyl-methansulfonamido)ethyl a jiné.

Získány byly kvarternizací příslušných R^1 substituovaných 2-hydroxyiminomethylimidazolů.

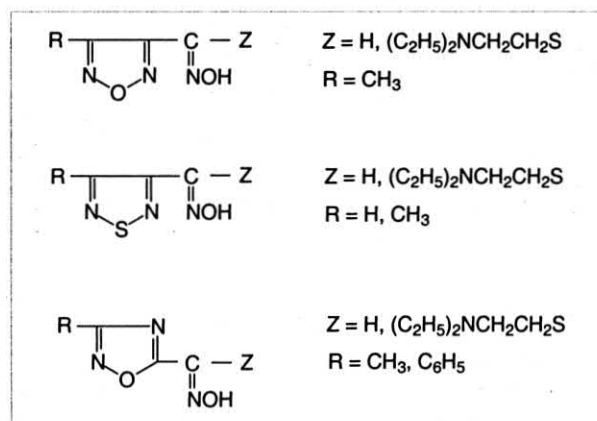
Popsány byly také potenciální reaktivátory odvozené od thiodiazol-5-karbaldoximu s následujícími strukturami (29):



Syntézy byly uskutečněny podle reakcí:



Na závěr uvádíme heterocyklické terciární aldoximy a thiohydroxamáty (30):



Závěry

1. Reaktivátory CHE jsou nadále předmětem intenzivního studia.
2. Byly připraveny homologické řady karbaldoximů odvozených od různě substituovaných pyridinů, imidazolů, thiodiazolů a dalších dusíkatých heterocyklů.
3. Nejvyšší antidotní a reaktiváční účinnost mají biskvarterní sloučeniny s můstkovou strukturou, tj. obsahující spojovací řetězec mezi kvarterními dusíky heterocyklu s karbaldoximovou skupinou a dalšího heterocyklu. Vedoucí místo si podržují deriváty 2-, ev. 4-pyridinkarbaldoximu. Účinné jsou imidazolové deriváty s můstkem o 4-6 atomech C s případnou dvojnou nebo trojnou vazbou v alkylu kvarterního dusíku. Podle zveřejněných QSAR analýz je účinnost závislá na komplementaritě mezi reaktivátorem a aktivním centrem CHE.

4. Klíčovým problémem syntéz nejúčinnějších biskvarterních reaktivátorů s odlišnými heterocykly je příprava monokvarterního meziprojektu.
5. Předpokládáme, že syntetické práce budou směřovat k biskvarterním reaktivátorům odvozeným od pyridinu, které budou svázány s jinými heterocykly.

Literatura

1. LÜTTRINGHAUS, A. - HAGEDORN, I.: Patent BRD 1190941, 1960.
2. HAGEDORN, I.: Pat. BRD 3852294, 1974.
3. HAGEDORN, I.: Pat. BRD 3773775, 1973.
4. CHRISTOVA, N., et al.: Pat. Bulh. 74036, 1985.
5. OLDIGES, H. - SCHOENE, K.: Arch. Toxikol., 1970, vol. 26, p. 293-305.
6. BIELAVSKÝ, J. - ORNST, F.: Collect. Czech. Chem. Commun., 1973, vol. 38, p. 2788-2792.
7. EYER, P. - HAGEDORN, I., et al.: Arch. Toxikol., 1992, vol. 66, p. 603-621.
8. BREGOVEC, J. - BIENEFELD, Z., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1984, vol. 34, p. 133-138.
9. PATOČKA, J. - BIELAVSKÝ, J.: FEBS Lett., 1978, vol. 10, p. 182-184.
10. KOVACEVIC, V. - MAXIMOVIC, M., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1989, vol. 39, p. 167-170.
11. MILATOVIC, D. - VORKAPIC-FURAC, J., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1987, vol. 37, p. 281-287.
12. De JONG, L. - BENSHOP, H., et al.: Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1981, vol. 16, p. 257-263.
13. BREGOVEC, J. - BIENEFELD, Z. - MAXIMOVIC, M.: Acta Pharm. Jugoslav., 1988, vol. 38, p. 119-122.
14. DELJAC, V. - DELJAC, A., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1992, vol. 42, p. 173-179.
15. KIFFER, D. - COG, M.: Fr. Pat. 2372826, 1978.
16. KIFFER, D. - MINARD, P.: Biochem. Pharmacol., 1986, vol. 35, s. 2527.
17. KIFFER, D.: Fr. Pat. 2517307, 1981.
18. GALOSI, A. - DELJAC, A., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1988, vol. 38, p. 23-29.
19. MESIC, M. - DELJAC, A., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1991, vol. 41, p. 203-210.
20. BEDFORD, C. - HARRIS, R., et al.: J. Med. Chem., 1989, vol. 32, p. 504-516.
21. DELJAC, V. - BREGOVEC, J., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1982, vol. 32, s. 113.
22. MESIC, M. - DELJAC, A., et al.: Acta Pharm. Jugoslav., 1992, vol. 42, p. 169-172.
23. HELDMAN, E.: Carbohydrate Res., 1986, vol. 15, p. 1337-1343.
24. GRANOV, A.: Naučno-Techn. Preglad, 1983, vol. 33, p. 22-26.
25. BEDFORD, C. - HARRIS, R., et al.: J. Med. Chem., 1981, vol. 27, p. 1431-1438.
26. BEDFORD, C. - HARRIS, R., et al.: J. Med. Chem., 1989, vol. 32, p. 493-503.
27. GOFF, D. - KOOLPE, G., et al.: J. Med. Chem., 1991, vol. 34, p. 1363-1368.
28. KOOLPE, G. - LOVEJOY, S., et al.: J. Med. Chem., 1991, vol. 34, p. 1368-1376.
29. BENSHOP, H. - Van der BERG, G., et al.: J. Med. Chem., 1979, vol. 22, p. 1306-1312.
30. KENELEY, R. - BEDFORD, C., et al.: J. Med. Chem., 1981, vol. 27, p. 1201-1209.

Korespondence: Ing. Jiří Bielavský
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
PS 35/KTOX
500 01 Hradec Králové
e-mail: bielavsky@pmfhk.cz

Do redakce došlo 26. 4. 2000